Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

VERGLEICHSSTUDIE ÜBER DEN EINFLUSS VON SEXUAL-STEROIDEN, 2-Br- α -ERGOCRYPTIN UND LISURIDHYDROGEN-MALEAT AUF DIE LAKTATION UND DIE PROLAKTINSERUM-KONZENTRATION BEI FRAUEN POST PARTUM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michel, Eckhard

Stettin

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0047

Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Vergleichsstudie über den Einfluß von Sexualsteroiden, 2-Br-α-Ergocryptin und Lisuridhydrogenmaleat auf die Laktation und die Prolaktinserumkonzentration bei Frauen post partum.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michel, Eckhard
Stettin

Referent: Professor Dr. med. J. Nevinny-Stickel

Korreferent: Professor Dr. med. F. Zielske

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. April 1977

D a n k

an meine Freundin, Waltraut Käthe Garten

INHALTSANGABE Seite

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Zielsetzung	1
1.2.	Kenntnis über Laktation (Physiologie)	3
1.2.1.	Anatomischer Aufbau	3
1.2.2.	Normale Physiologie	3
1.3.	Kenntnis über eigenständiges hPRL	7
1.3.1.	Isolierung eines eigenständigen Hormons Prolaktin	7
1.3.2.	Struktur	9
1.3.3.	Synthese und Sekretion	10
1.3.4.	Physiologie	14
1.3.5.	Einfluß von Pharmaka auf die Prolaktinsekretion	16
1.4.	Indikationen und Kontraindikationen zur Laktationshemmung	17
1.5.	Möglichkeiten der Beeinflussung der Laktation	18
1.5.1.	Förderung der Laktation	18
1.5.2.	Laktationshemmung und -unterdrückung	18
1.5.3.	Kriterien für eine optimale Laktationshemmung durch Medikamente	25
2.	FRAGESTELLUNG	27
3.	METHODIK	29
3.1.	Angaben zu den Präparaten	29
3.1.1.	Ablacton	29
3.1.2.	Estrovis 4000	30
3.1.3.	Cb-154	30
3.1.4.	Lysenyl	31
3.2.	Nachweis von hPRL	32
3.2.1.	Entwicklung der Methoden zur Prolaktinbestimmung	32
3.2.2.	Radioimmunoassay (Prinzip)	34

Seite

3.2.3.	Vorbereitung und Durchführung des Assays	38
3.3.	Patientengut und Versuchsanordnung	44
3.3.1.	Auswahl der Patientinnen und Patientengut	44
3.3.2.	Klinische Beurteilung des Abstillens	45
3.3.3.	Versuchsanordnung und Medikation	46
3.3.4.	Blutentnahmen	48
4.	ERGEBNISSE	49
4.1.	Patientinnenanzahl und Altersverteilung	49
4.2.	Beurteilung der Laktationshemmung (klinischer Verlauf und Prolaktinserumkonzentrationen)	50
4.3.	Nebenwirkungen	63
4.4.	Statistische Berechnung	64
5.	DISKUSSION	68
5.1.	Klinik der Laktationshemmung	68
5.2.	Laktationshemmung und Prolaktinserumkonzentration	71
5.3.	Nebenwirkungen	74
5.4.	Klinische Empfehlung	76
6.	ZUSAMMENFASSUNG	78
7.	LITERATURVERZEICHNIS	80
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

1.1. Zielsetzung

Die Indikation zu einer therapeutischen Laktationshemmung und --unterdrückung (Laktationsinhibition und -suppression) wird in den einzelnen Ländern zwar nach unterschiedlichen Gesichtspunkten gestellt, es ist aber doch zu beobachten, daß sich in den letzten Jahrzehnten die Einstellung zum Stillen in den Industrienationen verändert hat. >In den USA existiert seit langem eine sehr liberale Auffassung.< Dort wurden schon vor ca. 10 Jahren neben sozialen und ökonomischen Gründen auch persönliche Gründe der Frau, z. B. kosmetische, für eine Laktationshemmung akzeptiert (Scholz 1967)[58]; außerdem bevorzugten damals schon ca. 2/3 der Amerikanerinnen die Ernährung ihrer Kinder mit der Flasche (Eastman, S. 976, 1966)[13], was zu einem grossen Teil durch die Werbung für industriell hergestellte Säuglingsnahrung bedingt ist.
Während in den USA schon vor 10 Jahren über 50 % (z.T. bis 80 %) der Mütter primär abstillten (Scholz 1967)[58], waren es 1965 in der BRD nur 11 % der Mütter (Schreiber 1965)[60], weil hier primäres Abstillen in den meisten Fällen nur bei strenger medizinischer Indikationsstellung erfolgte.
Inzwischen hat sich auch in Deutschland die Einstellung zum Stillen liberalisiert, und der Wunsch der Frau nach Ausübung eines Berufes, nach größerer Freiheit und Unabhängigkeit und die damit verringerte Bereitschaft zum Stillen werden heute allgemein akzeptiert. >Soziale Verhältnisse, Alter der Mutter und Parität spielen keine wesentliche Rolle als Ursache für das vorzeitige Abstillen< (Schreiber 1965)[60].
Die Abstillfrequenz in der BRD lag 1967 bei 20 % (Hüter, zit. anch Closs 1972)[9] und 1969 bei 28 % (Closs 1972)[9], die psychologische Stillbereitschaft ist also deutlich geringer als das physiologische Stillvermögen, das ca. 90 % der Mütter besitzen (Harnack, S. 58, 1971)[26].

Die Laktation kann beim Menschen über Jahre anhalten. Während in den Entwicklungsländern nach 6 Monaten noch über 95 % der Mütter ihre Kinder stillen (Shattock 1975)[62], ist in den hochzivilisierten Ländern, in denen die künstliche Säuglingsnahrung ein hohes Maß an Sicherheit bietet, die Stillhäufigkeit in den letzten Jahrzehnten ständig zurückgegangen; hier werden nach 6 Monaten nur noch ca. 1 % der Kinder gestillt; auch wird bei uns das Stillen über den 6. Monat hinaus vom ernährungsphysiologischen Standpunkt nicht mehr als sinnvoll angesehen, da der Wachstumsbedarf an Protein und Mineralien dann nicht mehr ausreichend gedeckt wird (Harnack, S. 58, 1971)[26].

Während auf der einen Seite heute behauptet wird, daß bei den Brustkindern die Sterblichkeit viel niedriger, die Widerstandsfähigkeit gegenüber Krankheiten viel höher sei als bei Flaschenkindern (Pschyrembel, S. 669 f., 1973)[48], so wurde auf der anderen Seite festgestellt, daß›Aufzuchtstörungen (Daumenlutschen, Schlafstörungen u.a.) in beiden Gruppen gleich stark vorkommen‹(Klackenberg, zit. nach Finke 1964)[15], daß es bei normaler Überwachung des Säuglings unmöglich ist, die Brustkinder von den künstlich ernährten zu unterscheiden. Während in Schweden bei Flaschenkindern›eine Tendenz zu vermehrter Erkrankung der oberen Luftwege und gewisse Unterlegenheit im Gewicht und in der Skelettausbildung‹festgestellt wurde (Vahlquist, zit. nach Finke 1964)[15], stellte man›bei Berliner Schulkindern, die verschieden lange gestillt worden waren, keine überzeugenden Unterschiede‹fest (Biener, zit. nach Finke 1964)[15].

Die Muttermilch ist jedoch für das Kind anzusehen als bequem verfügbares und leicht verdauliches Nahrungsmittel mit optimaler Zusammensetzung, frei von bakterieller Kontamination, versehen mit Schutzstoffen gegen Infektionen (Vorherr, S.173, 1974)[71]. Nachteilig können die in der Muttermilch vorhandenen Giftstoffe sein, die die Mutter mit ihrer Nahrung aufnimmt.

Die psychologische Bedeutung des Stillens ist bis heute umstritten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, verschiedene Medikamente (Sexualsteroide, Ergocryptin und Lisuridhydrogenmaleat) in ihrer Wirkung auf die hypophysären (und hypothalamischen) Prolaktinrezeptoren zu untersuchen.

Bei Frauen, die abstillen, d.h. ihr Kind nicht stillen möchten bzw. können, wurden post partum in einer Doppelblindstudie der Einfluß von Lisuridhydrogenmaleat - gegen ein Placebo - auf die Laktation untersucht und dazu die täglichen Veränderungen der Prolaktinspiegel im Serum bestimmt. Außerdem wurden bei anderen nichtstillenden Frauen die Wirkung von Ergocryptin und Sexualsteroiden auf die Laktation und die Prolaktinserumkonzentrationen verglichen mit der Wirkung von Lisuridhydrogenmaleat.

1.2. Kenntnis über Laktation (Physiologie)

1.2.1. Anatomischer Aufbau:

Die weibliche Brust besteht aus 15 - 20 Einzeldrüsen (lobi), die durch Bindegewebe voneinander getrennt sind. Jeder Lobus setzt sich aus zahlreichen - in Alveolen aufgeteilte - lobuli zusammen. Von jedem einzelnen Lobus führt ein Milchgang (ductus lactiferus) zur Brustwarze. Vor ihrer Mündung auf der Mamille erweitern sich die Milchgänge zum sinus lactiferus. In den die Mamille umsäumenden Warzenhof (Areola) münden Schweiß- und Talgdrüsen, sowie Gänge rubimentärer Milchdrüsen. Glatte Muskelfasern im subareolären Gewebe bewirken die Erektilität der Brustwarze (Zilliacus, S. 999, 1967)[35].

1.2.2. Normale Physiologie (nach Martius 1974)[40]:

Die Laktation ist das Ergebnis von verschiedenen, nacheinander ablaufenden Funktionsvorgängen. Man unterscheidet folgende 4 Phasen (Folley, Voss, Wenner, zit. nach Martius, S. 358, 1974)[40]: Mammogenese, Laktogenese, Galaktogenese, Galaktopoese und -kinese.

Mammogenese: (Entwicklung und Reifung des Drüsenparenchyms von der Präpubertät bis zur Geschlechtsreife.) Die Ovarialhormone (Östrogen und Progesteron) sind verantwortlich für die Entwicklung und Differenzierung des Drüsenparenchyms und des Gefäßbindegewebes der Mammae. Dazu kommt der Einfluß der Hypophysenhormone Prolaktin und STH (Wachstumshormon), die die Wirkung der Östrogene und des Progesterons, d.h. Proliferation der Milchgänge und Hyperplasie der Alveolen, verstärken; ferner unterstützen Schilddrüsenhormone die Entwicklung der Brustdrüse (Botella, S. 467, 1973)[4].

Laktogenese: (Vorbereitung der Mammae zur Laktation während der Schwangerschaft.) Im Falle einer Konzeption wird die Brustentwicklung der prägraviden Phase des Zyklus fortgesetzt, die Placenta liefert die für die Aufbauleistungen notwendigen Östrogene und Progesteron (Fauvet, 1950)[75], dazu kommt der Einfluß von Placentarlactogen (HPL), Somatotropin, ACTH bzw. Corticosteroiden, thyreoaktiven Substanzen und Insulin, dazu der eines spezifischen epithelialen Wachstumsfaktors zur DNS-Synthese und Zellteilung (Vorherr, S. 73, 1974)[71] und (Botella, S. 468, 1973)[4]. Die Prolaktinserumkonzentration nimmt unter dem stimulierenden Einfluß der Östrogene während der Schwangerschaft allmählich zu, von ca. 10 ng/ml Serum zu Beginn der Gravidität auf über 200 ng/ml Serum vor der Entbindung (Friesen, zit. nach Vorherr, S. 75, 1974)[71].

Galaktogenese: (Auslösung der Laktation). Es wird angenommen, daß während der Schwangerschaft die Gelbkörper- und Placentarsexualhormone und HPL die Prolaktinwirkung auf das Brustdrüsensekretionsepithel verhindern (Vorherr, S. 125, 1974[71], siehe auch 1.3.).
Schon 1969 konnte Turkington nachweisen, daß hohe Dosen von Östrogenen und Progesteron die Aktivität von PRL an der Brustdrüse hemmen können (Turkington, 1969)[76].

Östrogene haben hinsichtlich der physiologischen Axe Hypophyse-Brustdrüse offensichtlich eine zweiseitige Rolle. Einerseits regen sie die Hypertrophie der PRL-Sekretionszellen an, wodurch sich die basalen peripheren PRL-Konzentrationen erhöhen; andererseits blockieren sie die Wirkung der erhöhten PRL-Konzentration auf die Alveolarzellen der Brustdrüse (Tyson 1975)[68]. Nach Ausstoßung der Placenta nehmen die Ovarien die Hormonbildung nicht sogleich wieder auf, es kommt zur "relativen Steroidverarmung" (Ufer, S. 46, 1972)[69], außerdem fällt die Serumkonzentration von HPL schnell ab.
Die hohen Prolaktinserumkonzentrationen fallen nach der Entbindung langsam ab und normalisieren sich nach 3 - 4 Wochen post partum; doch während des Stillens (nach Anlegen des Kindes) werden Prolaktinpeaks mit Werten von über 300 ng/ml Serum erreicht (Friesen, zit. nach Vorherr, S. 75, 1974)[71].
Die prolaktininduzierte Laktation setzt 3 - 4 Tage nach der Geburt ein. Durch den Abfall des Östrogen- und Progesteronspiegels im Blut entfällt die Stimulation des prolactin inhibiting factor PIF; es ist außerdem möglich, daß ein prolactin releasing factor PRF aus dem Hypothalamus freigesetzt wird. In erster Linie unter dem regulierenden Einfluß von PRL und durch die Beteiligung weiterer Hormone (s.u.) wird die Milch (d.h. Kohlenhydrate, Proteine und Fette) synthetisiert und in die Alveolen freigesetzt (Vorherr, S. 74, 1974)[71]. Ein direkter Einfluß des Prolaktins auf die Lipogenese in der Mamma konnte nachgewiesen werden (Tyson 1975)[68]. Dieser "Milcheinschuß" erfolgt 2 bis 5 Tage nach der Entbindung. Durch Hyperämie und Ödemisierung schwellen die Brüste an, es kommt zu einer Rötung, Wärmezunahme und verstärkter Venenzeichnung der Brüste. Prolaktin ist unerläßlich für die Milchsynthese und die Freisetzung der Milch in die Alveolen; so steigt während des Stillens der Prolaktinspiegel im Plasma bis auf den 10-fachen Wert gegenüber vor

dem Stillen (Friesen, zit. nach Vorherr, S. 75, 1974)[71]. Dagegen ist die Laktation unabhängig von Östrogenen und Progesteron, denn ovariektomierte Frauen können normal stillen (Vorherr, S. 74, 1974)[71].

Galaktopoese und -kinese: Als Galaktopoese bezeichnet man die Aufrechterhaltung der Milchsekretion aus den Drüsenzellen. Sie ist während der Stillperiode zunächst an den Saugreflex gebunden. Durch das Saugen des Kindes oder durch mechanische Reizung der sensiblen Nervenenden in der Brustwarze und der Areola wird über einen Reflexbogen Oxytocin aus der Neurohypophyse freigesetzt. Die Oxytocinfreisetzung scheint aber nicht an eine vermehrte Prolaktinsekretion gekoppelt zu sein (Tyson 1975)[68]. Oxytocin bewirkt durch Kontraktion der glatten Muskulatur eine Steigerung des Druckes in den Alveolen, Milchgängen und sinus lactiferi, außerdem die während des Stillens einsetzende Milchentleerung aus der nichtstillenden Brust und die beim Saugakt auftretenden Uteruskontraktionen. Die aktive Entleerung der Brust durch Kontraktion von myoepithelialen Korbzellen wird als Galaktokinese (milk-ejection) bezeichnet.
Durch das Saugen des Kindes wird, wahrscheinlich durch Hemmung des PIF (Botella, S. 478, 1973)[4], vermehrt Prolaktin freigesetzt. Somatotropin scheint neben Prolaktin und Oxytocin einen Einfluß auf die Milchsekretion zu haben (Botella, S. 473, 1973)[4], ist aber in seiner Wirksamkeit auf die Galaktopoese beim Menschen noch umstritten (Botella, S. 474, 1973)[4].
Neben einem intakten hypothalamisch-hypophysären System gehören zu einer erfolgreichen Ingangsetzung und Aufrechterhaltung der Laktation eine unbehinderte Passage der Milch durch die Milchgänge der Mammae, eine ausgewogene Diät und eine positive Einstellung zum Stillen (Vorherr, S. 128, 1974)[71].

1.3. Kenntnis über eigenständiges hPRL

Prolaktin, oder ein prolaktinähnliches Hormon, findet man in der Hypophyse der meisten Wirbeltiere. Prolaktinähnliche Substanzen wurden selbst in den primitivsten Wirbeltieren gefunden, hGH und HPL scheinen erst in höheren Entwicklungsstufen aufgetreten zu sein. Daraus kann man folgern, daß hGH und HPL sich aus dem Prolaktin entwickelt haben (Horrobin, S. 4, 1974)[29].
Die verschiedenen Wirkungsmechanismen des Hormons wurden von Nicoll und Bern (1972)[77] in fünf Kategorien eingeteilt, d.h. es besteht Wirksamkeit des Hormons in Bezug auf 1. Reproduktion einschließlich Laktation, 2. Osmoregulation, 3. Wachstumsförderung, 4. ektodermale Strukturen und 5. Zusammenspiel mit Steroidhormonen.
Bei den niederen Vertebraten ist Prolaktin ein entscheidendes Hormon zur Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Von den etwa 2o Wirkungsmechanismen des Prolaktins bei den Säugetieren ist der bestbekannte der Einfluß auf die Brustdrüse (Cowie, 1973)[10].

1.3.1. Isolierung eines eigenständigen Hormons Prolaktin:

Schon 1909 berichteten Erdheim und Stumme, (zit. nach Vorherr, S. 62, 1974)[71],daß während der Schwangerschaft der Hypophysenvorderlappen der Frau an Größe zunehme. Erdheim identifizierte die "Schwangerschaftszellen" als neuen Zelltyp im Zellverband der Adenohypophyse.
Den ersten chemischen Beweis für die Existenz eines separaten Hormons PRL lieferte Wilhelmi vor ca. 5 Jahren (zit. nach Schmidt-Gollwitzer, S. 1, 1974)[55].
Durch die Entwicklung von Spezialfärbungen konnten Herlant und Pasteels vor ca. 20 Jahren in verschiedenen Spezies die Prolaktinzellen von anderen Zelltypen histologisch unterscheiden;beim Menschen identifizierten sie 2 Typen von acidophilen Zellen: die STH-Zellen und die Prolaktin-

zellen (zit. nach Vorherr, S. 62, 1974[71] und Josimovich, S. 3, 1974[34]).
Goluboff und Ezrin machten ähnliche Beobachtungen; sie konnten zeigen, daß sich die Prolaktinzellen mit Carmoisine L und mit Erythrosine leuchtend rot färben lassen und daß diese Zellen in der Hypophyse von Frauen in der Schwangerschaft und kurz nach der Entbindung in starkem Maße zu finden sind (zit. nach Josimovich, S. 3, 1974[34] und Friesen, 1973[20]).
Die acidophilen STH-Zellen färben sich dagegen vorzugsweise mit Orange G gelb an (Vorherr, S. 65, 1974)[71].
Haugen und Beck stellten 1969 durch Immunfluoreszenz ein verschiedenes immunologischen Verhalten von hGH und PRL fest (zit. nach Josimovich, S. 3, 1974)[34].
Durch die Schwierigkeiten, hGH und hPRL voneinander zu trennen und durch die ähnlichen Strukturen von hGH und Schafprolaktin wurde lange Zeit angenommen, Laktation und Wachstum würde von einem einzigen Hormon gesteuert (Friesen, 1973)[20].
Doch 1971 gelang es der Arbeitsgruppe Friesen und Hwang, hPRL dadurch zu isolieren, daß Antiserum des Schafprolaktins mit hPRL, aber nicht mit STH kreuzreagierte (Hwang et al. 1972, zit.nach Davies and Hartree, 1973)[10]. Das von Friesen isolierte hPRL unterschied sich immunologisch und chemisch von hGH. Isolierung von hPRL mit ähnlichen Eigenschaften wurde auch 1972 von Lewis berichtet (Cowie,1973)[10].

Die Schwierigkeiten bei der Trennung des hPRL vom hGH sind darin zu sehen, daß hGH in 50-100fach größerer Konzentration als PRL in der Hypophyse vorliegt und daß hGH 10 - 20 % der Prolaktinaktivität des besten Schafprolaktinstandards besitzt (Friesen, 1973)[20].
Durch radioimmunologische Bestimmungen von hPRL wurden in frischen Hypophysen beim Menschen 0,2 - 0,5 µg PRL/mg Gewebe analysiert. Ca. 25 % davon konnten extrahiert werden (Lewis und Singh, zit. nach Horrobin, S. 5, 1974)[29].

Eine hohe Konzentration von immunreaktivem Prolaktin

ist 1972 von Friesen im menschlichen Fruchtwasser festgestellt worden; dieses Prolaktin ist mit dem hypophysären Prolaktin immunologisch, elektrophoretisch und chromatographisch verwandt.(Friesen, S. 258, 1973)[20]. Der Ursprung dieses Prolaktins ist wahrscheinlich der fetale Hypophysenvorderlappen oder die Placenta.

1.3.2. Struktur:

Prolaktin, Somatotropin und Placentarlaktogen (HPL), das auch Chorionsomatomammotropin (HCS) genannt wird, sind einkettige Polypeptide ohne Kohlenhydratanteile (Niall, Hogan, Friesen et al., zit. nach Horrobin, S. 5, 1974)[29] und haben Molekulargewichte von rund 20.000; sie haben z. T. homologe Abschnitte in ihren Aminosäureketten. Sie zeigen eine starke Tendenz, in Lösung zu aggregieren, was auch zu Erschwernissen beim Radioimmunoassay führt (Horrobin, S. 4 f., 1974)[29].
Während die Molekülstrukturen von HPL und hGH sehr ähnlich sind, unterscheiden sich hPRL und hGH stärker; zwischen humanem PRL und anderem Säugetierprolaktin besteht strukturell größere Ähnlichkeit als zwischen hPRL und hGH bzw. zwischen hPRL und HPL (Lewis, 1973, zit. nach Horrobin, S. 4 und 5, 1974)[29].
Menschliches Prolaktin ist immunologisch dem Schafprolaktin ähnlich, dessen Struktur heute bekannt ist. Das humane Prolaktin hat ein Molekulargewicht von ca. 21.000, ca. 190 Aminosäuren und 2 oder 3 Disulfidbrücken. Die N-terminale Amionosäuresequenz des hPRL ist aufgeklärt, zeigt eine auffällige Homologie zum Schafprolaktin, unterscheidet sich aber deutlich von der des hGH.
Die immunologische Verwandtschaft des Schafprolaktins mit dem humanen Prolaktin war die Grundlage für die heterologen RIAs zur Bestimmung der hPRL-Spiegel im Serum (siehe 3.2.1.) (v. Werder, S. 8 f., 1975)[73].
Durch Rogol und v. Werder (1974) konnte gezeigt werden, daß hPRL-Immunoreaktivität in verschiedenen Komponenten

mit unterschiedlichem Molekulargewicht im Serum zirkuliert (Rogol, 1974[50] und v. Werder, S. 77, 1975[73]).
Es ist sicher nur eine Frage der Zeit, bis die gesamte Aminosäuresequenz des hPRL vollständig bekannt ist; doch heute gibt es keinen Zweifel mehr an der Existenz eines eigenständigen Prolaktinmoleküls in der menschlichen Hypophyse, das sich vom hGH chemisch, immunologisch und hinsichtlich seiner biologischen Aktivitäten unterscheidet (Friesen, 1973)[20].

1.3.3. Synthese und Sekretion:

Die acidophil-erythrosinophilen (lactotrophen) Prolaktinzellen nehmen während der Schwangerschaft und Laktation sowohl in der Anzahl als auch in ihrer Hormonsyntheseleistung zu, während die Zahl der hGH-Zellen abnimmt.

Selbst bei Neugeborenen erfolgt eine vorübergehende Stimulierung der Prolaktinzellen durch die transplazentären Sexualsteroide (Vorherr, S. 62, 1974)[71].
Die Prolaktinzellen sind chromophobe Hypophysenzellen, die sich in einer Übergangsphase des chromophob-chromophil-chromophoben Wechsels befinden und dabei aktiv PRL synthetisieren. Ihr Plasma erhält große Sekretgranula, Nuclei und Nucleoli (Vorherr, S. 65, 1974)[71].
Friesen und Kuyda wiesen 1971 die spezifische Funktion der PRL-Zellen dadurch nach, daß (Kaninchen-) Antikörper gegen gereinigtes hGH und HPL nicht in den Prolaktinzellen zu finden waren; dagegen erzielten Antikörper gegen Schafprolaktin Immunfluoreszenz nur in den lactotrophen, aber nicht in den somotatrophen Zellen (Vorherr, S. 68 und 69, 1974)[71].
Die durch die Gelbkörpersexualsteroide induzierte Hypertrophie der Prolaktinzellen im Hypophysenvorderlappen führt zu einer 30 - 50-%igen Größen- bzw. Gewichtszunahme der Hypophyse während der Schwangerschaft, bis zu 1,5 g bei Multigraviden (Vorherr, S. 69, 1974)[71]; nach der Geburt werden unter Abnahme des Hypophysengewichtes

aus den Schwangerschaftszellen wieder chromophobe Hauptzellen (Martius, S. 343, 1974)[40]. Die hGH-Sekretion ist während der Schwangerschaft und bis zu 6 Wochen nach der Entbindung vermindert, möglicherweise durch die vermehrte HPL-Sekretion und den erhöhten Plasmacortisolspiegel während der Schwangerschaft (Spellacy und Buhi, 1969, zit. nach Vorherr, S. 70, 1974)[71].

Die Synthese des Prolaktins erfolgt an den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums in den erythrosinophilen (lactotrophen) Prolaktinzellen des Hypophysenvorderlappens, induziert durch die Sexualsteroide (hauptsächlich Östrogene), durch afferente neurogene und durch psychogene Reize, die unter Zwichenschaltung des Hypothalamus die Hypophyse erreichen (Meldolese, Turkington 1972, zit. nach Vorherr, S. 131, 1974)[71].

Eine durch die Entbindung verursachte Nekrose der Hypophyse führt zum Verlust der PRL-Sekretion und damit auch der Stillfähigkeit (Tyson, 1975)[68].

Die biologische Halbwertzeit des PRL wurde von Malarkey, Friesen u.a. auf 15 - 43 min. geschätzt (Vorherr, S. 135, 1974)[71], Schmidt-Gollwitzer und Saxena fanden einen Wert von ca. 14 min. (Schmidt-Gollwitzer 1974)[55].

Als einziger Ort der Prolaktin-Sekretion ist die Hypophyse anzusehen (Schulz 1974)[61].

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Tierversuchen kann man annehmen, daß die hPRL-Sekretion auch beim Menschen - ähnlich der Sekretion des melanozytenstimulierenden Hormons (MSH), aber im Gegensatz zu anderen glandotropen Hypophysenvorderlappenhormonen - einer hypothalamischen Doppelsteuerung unterliegt (Friesen 1973)[20].

Der Hypothalamus ist mit dem Hypophysenvorderlappen durch eine sog. neurovasculäre Kette verbunden. Es besteht ein vasculärer Kurzschluß zwischen den hypophysennahen Kernarealen des Hypothalamus und dem Hypophysenvorderlappen (Portalgefäß-System). In der Eminentia mediana des basalen Hypothalamus enden Neurone; diese ent-

halten Neurosekrete, die sog. hypothalamischen, hypophyseotropen Releasing- bzw. Inhibiting-Hormone.Diese Hormone werden im Bereich der Eminentia mediana in die infundibulären Spezialgäße des Portalsystems abgegeben. Über die genaue Lokalisation der Zellkörper der Neurone, die die hypophyseotropen Hormone sezernieren, ist noch wenig bekannt (v. Werder, S. 1 f., 1975)[73].
Seit einigen Jahren ist bekannt, daß der Hypothalamus des Menschen einen prolaktininhibierenden Faktor PIF enthält, der die hypophysäre Prolaktinfreisetzung zu hemmen vermag. Eine chemische Identifizierung dieser Substanz ist bisher jedoch noch nicht gelungen; es handelt sich vermutlich>um ein niedermolekulares Polypeptid< (Schulz 1974)[61].
Bei Verringerung der PIF-Sekretion durch neurogene oder psychogene Stimulation wird Prolaktin nicht nur sofort aus den laktotrophen Zellen der Hypophyse freigesetzt, sondern auch die intrazelluläre Prolaktinsynthese induziert (Vorherr, S. 144, 1974)[71]. Das growth hormone release inhibiting hormone (=Somatostatin) GR-IH, das die Sekretion von hGH hemmt, führt zu keiner Hemmung der hPRL-Sekretion (v.Werder, S. 108, 1975)[73]. Neben diesem Hemmfaktor existiert im menschlichen Hypothalamus auch ein Releasing-Hormon, das die hypophysäre Prolaktinausschüttung stimuliert. Jacobs und Bowers konnten diese Wirkung für das Thyreotropin-Releasing-Homon (TRH) - dessen Struktur seit 1969 bekannt ist - nachweisen. TRH wird heute auch als wirksamstes Medikament für die schnelle Stimulation der Prolaktinsekretion verwendet (s.o.). Es gibt außerdem mehrere experimentelle Hinweise für die Existenz eines separaten, mit TRH nicht identischen Prolaktin-Releasing-Faktors (PRF) beim Menschen.
TRH (und PRF ?)>bewirken in der Hypophyse unter Zwischenschaltung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) als "second messenger" eine vermehrte Ausschüttung von Prolaktin<(Schulz 1974)[61]. TRH regt wahrscheinlich auch di-

rekt die lactotrophen Zellen der Hypophyse zur PRL-Sekretion an.
Die während des Stillens vorhandene Stabilität der TSH-Serumspiegel der Mütter liefert einen Beweis für den neurogenen Reiz für die Prolaktinfreisetzung unabhängig von TRH (Tyson 1975)[68].
Es ist offensichtlich, daß unsere Kenntnis über die hypothalamische Regulation der Prolaktinsekretion noch ungenügend und zum Teil verwirrend ist. Doch ist heute unbestritten, daß bei den Mammalia PIF der entscheidende hypothalamische Faktor bei der Regulation der Prolaktinsekretion ist (Horrobin, S. 30, 1974)[29]. Dafür spricht auch die nach Hypophysenstieldurchtrennung auftretende Hyperprolaktinämie (v. Werder, S. 2, 1975)[73].
Die biogenen Amine spielen als Neurotransmittersubstanzen bei der übergeordneten Regulation der hypothalamischen Prolaktin-Inhibiting- oder Prolaktin-Releasing-Aktivität eine entscheidende Rolle. So bewirkt Dopamin über eine Stimulierung von PIF eine Senkung der hypophysären Prolaktinfreisetzung. Im Gegensatz dazu führen Serotonin und Norepinephrin zu einer Steigerung der Prolaktinsekretion, wahrscheinlich durch Hemmung von PIF; eine (zusätzliche) Stimulierung von PRF wird diskutiert.»Ein direkter Einfluß der biogenen Amine auf die hypophysäre Prolaktinausschüttung unter Umgehung von PIF und PRF wurde ebenfalls nachgewiesen«(Schulz 1974)[61].
Aus dieser Erkenntnis folgte die Erforschung von Serotoninantagonisten als Pharmaka zur Senkung der Prolaktin-Sekretion und die damit verbundene Beeinflussung der Laktation (siehe 1.5.2.5. und 2.).
Ein Einfluß von LH-RH auf die Prolaktinsekretion beim Menschen konnte nicht nachgewiesen werden (Schmidt-Gollwitzer, S. 18, 1974)[55].
Die Wirkungsmechanismen der dem Prolaktin strukturähnlichen Hormone HPL und hGH in Bezug auf die Laktation sind noch nicht geklärt. Es wird angenommen, daß HPL die Entwicklung der Brustdrüsen während der Schwanger-

schaft und hGH in seiner Wirkungsweise unterstützt. HGH besitzt eine geringgradige PRL-Aktivität und umgekehrt. Eine Stimulation der plazentaren Sexualsteroide durch HPL - synergistisch mit HCG (Choriongonadotropin) - wird als möglich erachtet. Die laktogenetische Potenz von HPL und hGH beträgt ca. 5 % der des hPRL (Vorherr, S. 136 f., 1974)[71].

Unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen und nach Applikation bestimmter pharmakologischer Substanzen findet man eine erhöhte bzw. verringerte Prolaktinsekretion.

1.3.4. Physiologie:

a) Erfolgsorgane des Prolaktins

1. Während Schwangerschaft und Laktation ist Prolaktin von vitaler Bedeutung für die Vorbereitung des Alveolarepithels der Mamma auf die Milchsynthese und -sekretion. Prolaktin verbindet sich mit hormonspezifischen Rezeptoren in der Plasmamembran der alveolären Brustdrüsenzellen und regt mittels messenger- und transfer-RNS die intrazelluläre Milchsynthese an. Prolaktin stimuliert außerdem die Aktivität der Galaktosyltransferase, der Laktosesynthetase und des α-Laktalbumins. Es wird angenommen, daß Prolaktin die durch zyklisches AMP stimulierte Proteinkinaseaktivität steigert, welche die spezifischen Milchproteine in den Sekretionszellen der Mamma phosphorisiert (Turkington, zit. nach Vorherr, S. 141, 1974)[71].

›Die Tatsache, daß eine Hyperprolaktinämie unterschiedlichster Genese in zahlreichen Fällen sowohl beim Mann als auch bei der nichtgraviden Frau mit einer Galaktorrhoe einhergeht, liefert einen weiteren Anhalt für eine regulative Funktion von Prolaktin im Brustdrüsengewebe, die auch außerhalb von Gravidität und Wochenbett existent ist‹(Schulz 1974)[61].

2. Im Vergleich zur Bedeutung des Prolaktins während Schwangerschaft und Laktation ist der Einfluß dieses Hormons

auf andere physiologische Vorgänge beim Menschen geringer: Prolaktin vermindert z.B. die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Wasser durch die Niere, hat eine indirekte ovarielle Wirkung unter Zwischenschaltung der Gonadotropine, besitzt in der Nebenniere einen kortikotropen Effekt (Schulz 1974)[61], spielt eine Rolle bei der Synthese der Testosteronvorstufen (Horrobin, S. 53, 1974)[29].
Die metabolische Wirkung von Prolaktin ist gering (Schulz 1974)[61].

b) physiologische Schwankungen der Prolaktinsekretion (Friesen 1973)[20]

Die Prolaktinserumkonzentrationen der erwachsenen Frauen und Männer betragen ca. 6 - 10 ng/ml. Neugeborene zeigen höhere Werte (ca. 200 ng/ml). Die höchsten Prolaktinwerte wurden im Fruchtwasser gemessen (bis 10.000 ng/ml). Während der Schwangerschaft erfolgt ein progressiver Anstieg der Prolaktinserumkonzentrationen, mit dem Maximum (ca. 200 ng/ml)bei der Entbindung; der anschließende kontinuierliche Abfall der Prolaktinserumwerte wird bei den stillenden Frauen unterbrochen durch PRL-Peaks (siehe 1.2.2.), die durch den Saugreiz beim Anlegen des Kindes ausgelöst werden. Nichtstillende erreichen Normalwerte 3 - 4 Wochen, stillende Frauen 2 - 3 Monate post partum.
Die hypophysäre Prolaktinausschüttung unterliegt bei der Frau und beim Mann einem Schlaf- und Wachrhythmus (Schulz 1974)[61] mit dem Maximum (20 - 40 ng/ml) ca. 4^h nachts (Schmidt-Gollwitzer 1975)[56].
Physiologische Reize, z.B. psychischer Stress oder Operation, oder mechanische Reizung der weiblichen Brustwarze führen zu verstärkter Prolaktinsekretion, z.T. verbunden mit geringer Laktation (Vorherr, S. 145, 1974[71] und Noel 1974[42]).

1.3.5. Einfluß von Pharmaka auf die Prolaktinsekretion

1. Das Tyreotropin-releasing-Hormon TRH hat beim Menschen die stärkste und schnellste Wirksamkeit aller prolaktinstimulierenden Pharmaka (Horrobin, S. 35, 1974)[29].
Bei Frauen, die seit mehreren Tagen abgestillt haben, kommt es nach TRH-Applikation zu Milcheinschuß und -sekretion. TRH vermehrt außerdem den Fett- und Proteingehalt der Muttermilch (Friesen 1973)[20].
Es wird angenommen, daß TRH in überwiegendem Maße Prolaktin direkt aus den laktotrophen Zellen der Adenohypophyse freisetzt, aber auch außerhypophysäre Angriffspunkte besitzt (Josimovich, S. 397, 1974)[34].

2. Einige Psychopharmaka wie Phenothiazine, Reserpin, Meprobamat u.a. erhöhen die Prolaktinsekretion des Menschen. Die prolaktinstimulierende Eigenschaft dieser Pharmaka scheint von ihrer Fähigkeit abzuhängen, im Hypothalamus die Katecholamine zu hemmen und die dopaminergen Strukturen zu blockieren; dadurch wird die Freisetzung von PIF aus dem Hypothalamus verhindert und die Prolaktinfreisetzung aus der Hypophyse stimuliert (Friesen 1973[20] und Josimovich, S. 394, 1974[34]).

3. L-Dopa führt über ein Ansteigen der hypothalamischen Dopamin-bzw. Katecholaminspiegel zu einer verstärkten Sekretionsrate von PIF, scheint aber auch durch direkten Angriff am Hypophysenvorderlappen die hPRL-Sekretion zu hemmen (Horrobin, S. 37, 1974)[29].

4. Östrogene in relativ hohen Dosen können die Plasmaprolaktinspiegel beim Menschen erhöhen durch teilweise direkte Wirkung auf die Prolaktinsekretionszellen der Hypophyse und teilweise unter Zwischenschaltung des Hypothalamus durch Suppression von PIF (Ho 1974)[28].

5. Über die Wirkung der Sekalealkaloide auf die Prolaktinsekretion siehe 1.5.2.5..

1.4. Indikation und Kontraindikation zur Laktationshemmung

Indikationen

Das Stillen kann durch Anomalien oder Erkrankungen von seiten der Mutter wie von seiten des Kindes unmöglich sein.

a) Indikationen von seiten der Mutter:

1. anatomisch und funktionell: Flach- und Hohlwarzen, Zustand nach Brustoperation, Schwergehen der Brust (schmerzhaftes Stillen), Rhagaden, Hypogalaktie, starker oder verspäteter Milcheinschuß,
2. Erkrankungen: Puerperalsepsis, (Zustand nach) Mastitis, schwere Herz-, Leber-, Nierenkrankheiten, (Zustand nach) TBC und andere Infektionskrankheiten, Luesinfektion in den letzten Tagen der Schwangerschaft,
3. serologische Unverträglichkeiten,
4. Behandlung mit Zytostatika, Tyreostatika, Antikoagulantien und oralen Antidiabetika,
5. Abort mens IV - VI (s. 1.5.2.3., S. 20)
6. verschiedene (persönliche) Gründe: Adoption, kein Stillwille, Berufstätigkeit u.a.;

b) Indikationen von seiten des Kindes:

1. Tod des Kindes,
2. Mangel- oder Frühgeburt (Inkubatorenaufzucht),
3. Mißbildungen wie Wolfsrachen, Hasenscharte u.a.,
4. Trinkschwäche,
5. Icterus gravis, Hirnblutung, Neuropathie (Aeropathie), Soor und Aphten, Pneumonie, Schnupfen.

(Martius S. 388, 1974[40], Mischel S. 209, 1965[41], Florek 1966[16], Wossidlo S. 15 f., 1974[74]).

Kontraindikationen

Auf Grund der bis heute bekannten Nebenwirkungen der verwendeten Abstillpräparate wurden folgende anamnestische Angaben bzw. klinische Befunde als Kontraindikation zum Abstillen mit Medikamenten angesehen:
Akute und chronische Lebererkrankungen einschließlich Schwangerschaftsikterus, östrogenabhängige Tumoren, (vorausgegangene) Thrombophlebitiden und -embolien, gastrointestinale Beschwerden, Störung der Nierenfunktion,

Bluthochdruck bzw. Blutdrucklabilität und Neigung zu Schwindelanfällen (Koronarinsuffizienz).

1.5. Möglichkeiten der Beeinflussung der Laktation

1.5.1. Förderung der Laktation

Eine Hormonbehandlung während der Gravidität mit der Absicht, die Laktationsvorbereitung der Brustdrüse zu unterstützen, ist nicht üblich.
Für eine gute Stillprognose sind folgende Faktoren von Bedeutung: Guter Allgemeinzustand, adäquate Zufuhr von proteinreicher Nahrung, Mineralien und Vitaminen, psychologische Vorbereitung, Eliminierung von Stress und richtige Stützung der Brust zur optimalen Blutzirkulation während der Laktation. Trinkt das Kind bei jeweiligem Anlegen die Brust nicht leer, sollte man die verbleidende Milch abpumpen, um eine maximale Sekretion aufrechtzuerhalten (Zilliacus, S. 1003, 1967)[35].
Eine primäre Hypogalaktie läßt sich im allgemeinen nicht beeinflussen. Bei sekundärer Hypogalaktie (Milchstauung oder Schwerergiebigkeit der Brust) kann der milk-let-down-Effekt durch die Behandlung mit Oxytocinpräparaten ausgelöst werden (Martius, S. 363, 1974)[40]; die Qualität der Milch nach einer Oxytocinmedikation ist normal (Zilliacus, S. 1003, 1967)[35].

1.5.2. Laktationshemmung und -unterdrückung:

Wird im Falle des Nichtsstillens die Laktation nicht medikamentös beeinflußt, so bleiben trotz pflegerischer Maßnahmen nach dem Milcheinschuß die Stauungssymptome der laktierenden Brust, verbunden mit z.T. starken Schmerzen, über ca. eine Woche erhalten (Halfpap 1963)[25].
In den letzten Jahrzehnten sind zum Abstillen verschiedenste Methoden ausgearbeitet worden: Konservativsymptomatische Behandlung, Hormonbehandlung, Dämpfung des Zwischenhirns u.a.. Alle Arten der (medikamentösen) Laktationshemmung führen in 70 bis 95 % der Fälle zu mehr oder weniger gutem Erfolg (Slunsky 1972)[64].

1.5.2.1. Konservativ-symptomatische Maßnahmen: Dazu gehören Ruhigstellung und festes Einbinden der Brust, feuchte Umschläge (z.B. nach Prießnitz) oder Alkoholverbände, Einreiben der Brust mit Heparinoidsalbe oder Kampher, Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr, außerdem Gabe von Diuretika und Laxantien (z. B. Karlsbader Salz) zur "Ableitung auf den Darm". Bei schmerzhafter Brustspannung werden zusätzlich Eispackungen und Analgetika verordnet (Halfpap 1963[25], Scholz 1971[59], Hüther 1971[30], Florek 1966[16], Vorherr 1974[71], S. 199).
Unter dieser Behandlung sind Milcheinschuß mit Brustschmerzen und Milchfluß in den meisten Fällen nicht zu verhindern, zumal Abpumpen wegen der starken stimulierenden Wirkung auf die Laktation vermieden werden muß.

1.5.2.2. Einige Autoren halten die Unterbrechung des neurohormonalen Reflexmechanismus durch Nichtanlegen des Kindes für ausreichend zum erfolgreichen Abstillen, oder sie empfehlen zentrale Dämpfung mit Luminal, Dominal u.a. (Mischel S. 213, 1965)[41].

1.5.2.3. Hormonale Laktationshemmung: Scholz unterteilte 1967 das Abstillen in primäres Abstillen (Laktationsinhibition) und in sekundäres Abstillen (Laktationssuppression). Im ersten Fall wird ein Ingangkommen der Laktation nach der Geburt gehemmt; im zweiten Fall wird eine schon bestehende Laktation unterdrückt. Diese Unterscheidung berücksichtigt den Zeitfaktor, d.h. die Applikation des Hormonpräparates in Bezug auf den Zeitpunkt der Geburt als entscheidendes Moment für den Erfolg einer Laktationshemmung (Scholz S.1617f. 1967)[58]. Je später das Abstillen nach der Geburt erfolgt, desto geringer sind die Erfolgsraten.
Seit 1933 von Smith die laktationshemmende Wirkung von Östrogen bei Kaninchen festgestellt wurde, ist eine Vielzahl von Hormonpräparaten zur Laktationshemmung beim Menschen untersucht worden (Markin 1960)[39]. Nachdem Fauvet die hemmende Wirkung des Progesterons und der Östrogene

auf das vorzeitige Einsetzen der Milschsekretion während der Schwangerschaft analysiert hatte (zit. nach Kaiser 1952)[36], werden Östrogene,Gestagene und auch Androgene (einzeln und kombiniert) verwendet zur Unterdrückung der Laktation, die mit den sinkenden Sexualhormonspiegeln durch den damit relativ ansteigenden Prolaktinspiegel in den ersten Wochenbettstagen ausgelöst wird. Die Sexualhormone verhindern die Prolaktinwirkung auf das Sekretionsepithel der Brustdrüse und damit die Laktation (siehe auch 1.2.2.).
Eine Hemmung des Milcheinschusses wäre demnach durch die Wiederherstellung einer auch in der Gravidität herrschenden histotropen Phase denkbar. Ob bei bestehender Laktation eine neue Schwangerschaft oder ein entsprechender Hormonstoß abstillend wirkt, hängt davon ab, ob es sich um eine laktationsstabile oder -labile Frau handelt (Fauvet, zit. nach Rosenberg 1962)[53].
Eine entsprechende Rolle spielt auch die Ausschaltung des Saugreizes, denn nach einem Abstillen mit den verschiedensten Hormonkombinationen kann durch Anlegen des Kindes die Galaktopoese wieder in Gang gesetzt werden (Scholz 1961)[57].
Da auf Grund der statistischen Ermittlungen auch bei 3/4 aller Fehlgeburten des 4. bis 6. Schwangerschaftsmonats eine Notwendigkeit besteht, die einsetzende Milchdrüsentätigkeit zu unterdrücken, wird die Anwendung des Abstillmedikaments unmittelbar nach Beendigung der Fehlgeburt empfohlen (Scholz 1961)[57].
In der Literatur finden sich in den Ergebnissen des hormonalen Abstillens deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Forschergruppen, die das gleiche Medikament in ähnlicher Dosierung untersucht haben. Auch die subjektiven und objektiven Kriterien für die Beurteilung des laktationshemmenden Effekts der verwendeten Medikamente (Brustschmerzen, Milcheinschuß und -sekretion) werden in unterschiedlichem Maße zur Beurteilung des Abstillerfolges herangezogen (Vorherr, S. 204, 1974)[71]. Es werden nur z.T. genaue Definitionen über sehr guten, guten mäßigen und ungenügenden Erfolg mit unterschiedlichen Kriterien beim primären und sekundären Abstillen angegeben, wie bei Hüther und Teicher (1971)[30].

Ein Vergleich der Abstillerfolge in den verschiedenen Publikationen ist deshalb nur bedingt bzw. nicht möglich.
Der Erfolg einer hormonalen Laktationshemmung oder -unterdrückung ist nach der Arndt-Schulzschen Grundregel abhängig von der Dosis und der Wirkungszeit. Nur wenn eine bestimmte Hormondosis über eine bestimmte Zeit gegeben wird, kann die Prolaktinausschüttung verhindert oder gebremst werden; außerdem kommt es auch nicht zum sog. Rebound-Phänomen, d.h. einer wiedereintretenden Laktation nach Abklingen der Hormonwirkung (Scholz 1967)[58].
Während in den USA über 50 % aller Mütter primär abstillen, kommt bei uns wegen der strengeren Indikationsstellung oft nur das sekundäre Abstillen zur Anwendung. Nur bei Einsetzen der Behandlung unter oder kurz nach der Geburt kann eine echte Laktationshemmung, ein primäres Abstillen, erreicht werden (Scholz 1961)[57].
Folgende Hormonpräparate zum Abstillen sind bisher verwendet worden:
a) Östrogene: Das Abstillen mit Östrogen-Derivaten war bis in die 60er Jahre die populärste hormonale Methode in oraler, parenteraler und auch perkutaner (nach Palliez) Applikationsform in verschieden hohen Dosierungen. Verwendet wurden bisher Äthinylöstradiol, Diäthylstilböstrol, Östradiolbenzoat, Östradiolvalerianat, das Chlorotrianisen Tace, das synthetische Vallestril, Quinestrol u.a.. Von Rosenberg und Pots (Rosenberg 1962)[53] wurden nach einem Abstillen mit Östrogenen in 70 - 90 % der geprüften Fälle gute Erfolge beschrieben. Für Quinestrol schwanken die Abstillerfolge zwischen 32 % (Gillibrand und Huntingford 1968, zit. nach Vorherr, S. 201, 1974)[71] und 93 % (Mann 1971, zit. nach Vorherr S. 203, 1974[71] und Hüther und Teicher 1971[30]); Hepp (1972)[27] erzielte in ca. 60 % der Fälle einen sehr guten Abstillerfolg mit Quinestrol, Frerich (1972)[19] und Scholz (1971)[59] in ca. 80 % der Fälle.
Als Nebenwirkungen der Östrogene können Östrogenabbruchblutungen, Reizungen der Magenschleimhaut, sekundäres Einschießen der Milch (Mischel, S. 214, 1965)[41], verzögerte

Uterusinvolution, Proliferation und Hyperplasie des Endo - metriums mit dysfunktionalen uterinen Blutungen auftreten. Alarmierend ist die Beziehung zwischen der Behandlung von schwangeren Frauen (z.B. bei drohendem Abort) mit Diäthyl-stilböstrol (5 - 135 mg täglich über mehrere Wochen) und dem Auftreten von Adenocarcinomen der Vagina bei den Töchtern 15 - 25 Jahre später (Vorherr S. 206, 1974)[71]. Im Blut kann durch Östrogene eine Faktor-IX-induzierte Hyperkoagulabilität durch Stilböstrol, erhöhte Plättchenfunktion und beschleunigte Blutkoagulation hervorgerufen werden (Vorherr S. 209, 1974)[71].

b) Gestagene: Unter Progesteronzufuhr waren laktationsinhibierende Resultate in befriedigendem Maße nicht zu er - reichen (Rosenberg 1962)[53].

c) Androgene: Verwendet wurden Testosteron und Testosteron-propionat (Parker u.a.) und Testosteronzyklopentenylpro - pionat (Pichette u.a.) oral bzw. i.m. (zit. nach Scholz 1961[57] und Mischel, S. 214, 1965[41]).
Die Androgene hemmen wahrscheinlich ebenso wie die Östrogene die Tätigkeit des Drüsenparenchyms der Mammae. Sie führen zu keiner Entzugsblutung, machen aber - parenteral gegeben - lokale Reizerscheinungen (Mischel S. 214, 1965)[41]; gelegentliche Virilisierungserscheinungen wurden beobachtet (Vorherr S. 207, 1974)[71].

d) Östrogen-Gestagen-Kombination: Obwohl Kaiser und Regensburger mit 2 mg Östradiolbenzoat und 20 mg Progesteron (Duogynon) (Kaiser 1952)[36], außerdem Rosenberg und Pots mit einem Depotpräparat von 10 mg Dienöstroldiazetat und 50 mg Progesteron (Rosenberg 1962)[53] gute Abstillerfolge erzielt haben, hat sich diese Medikation klinisch nicht durchsetzen können. Mit einer Norethisteronacetat (4 mg) - Äthinylöstradiol (0,05 mg) - Kombination (Anovlar) wurde von Wossidlo in 52% der Fälle ein Abstillerfolg erzielt (Wossidlo S. 31 1974)[74].

e) Östrogen-Androgen-Kombination: Mit dieser Hormonkombination hat man in den USA (Vorherr, S. 199, 1974[71] und Scholz 1961[57]) und auch bei uns (Florek 1966)[16] die besten Ergebnisse des hormonalen Abstillens erzielen können. Die Schwierigkeiten bestanden darin, das optimale Mischungsverhältnis zu bekommen und die durch den Antagonismus der beiden Hormone ausgelösten objektiven Störungen so gering wie möglich zu halten (Mischel, S. 214, 1965)[41].
Als bevorzugte Medikation wird in der Literatur ein Depotpräparat aus Testosteronönanthat und Östradiolvalerianat beschrieben, bei uns als Depot-Primodian im Handel (Bucher et al., zit. nach Scholz, 1961)[57], in den USA als Deladumone (Markin 1960)[39]. Die als einmalige Injektion applizierte Menge schwankt zwischen 90 - 360 mg Testosteronönanthat und zwischen 4 - 16 mg Östradiolvalerianat. Ausserdem wurden Estan (Dienestrol und Methyltestosteron), Premarin (Östrogen und Methyltestosteron) und andere Kombinationen verwendet (Markin 1960)[39].
Die besten Abstillergebnisse mit Deladumone wurden durch Applikation noch während der Austreibungsperiode erzielt (Abstillerfolg bis zu 92 %).
Die Nebenwirkungen der Östrogen-Androgen-Kombination sind gering. Potentielle Virilisierungseffekte des Testosterons werden durch den Östrogenanteil stark vermindert, ebenso werden die Wirkungen der Östrogene durch den Testosteron-Anteil abgeschwächt (Vorherr, S. 205 f., 1974)[71]. Lediglich das Wiedereinsetzen der menstruellen Zyklen kann verzögert werden (Mischel, S. 215, 1965)[41].

f) Östrogen-Gestagen-Androgen-Kombination: Erst seit wenigen Jahren wird bei uns ein "Zweiphasenpräparat" aus schnell wirkenden (Norethisteronacetat und Östradiolbenzoat) und langsam wirkenden (Testosteronönanthat und Östradiolvalerianat) Steroidanteilen - Ablacton (Fa. Schering) - zum Abstillen in Form einer einmaligen Injektion direkt nach der Geburt verwendet (Closs 1972)[9].
Slunsky berichtet von Abstillerfolgen in ca. 85 % der Fälle (Slunsky 1972)[64], Hepp von ca. 60 % sehr guter Wirksamkeit

durch Ablacton (Hepp 1972)[27]. Als Nebenwirkungen traten länger andauernde Lochia rubra und gelegentlich Blutungsanomalien auf (Closs 1972)[9].

1.5.2.4. Diuretika: Wenn auch Halfpap alleinige Behandlung mit dem Diuretikum Hygroton in 66% der Fälle gute Abstillergebnisse erzielt hat (Halfpap 1963)[25], ist von anderen Autoren keine Beeinflussung der Milchsekretion durch eine Erhöhung der Diurese festgestellt worden (zit. nach Scholz 1967)[58]. Buckmann unterstützt beim Abstillen sogar die Wasseraufnahme, wodurch die hypophysäre Prolaktinsekretion gesenkt werden soll (Buckmann et al.,1973, zit.nach Vorherr, S. 210, 1974)[71].

1.5.2.5. Sekale-Alkaloide: Die Suche nach einer nichthormonalen Laktationshemmung führte auf Grund von Tierversuchen zu einem Ergotoxin, dem 2-Br-α-Ergocryptin (Cb-154). Pharmakologische Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, daß die Hauptwirkung des Cb-154 die Hemmung der Prolaktinfreisetzung in der Hypophyse ist;sekundärer Angriffspunkt ist der Hypothalamus (Horrobin S. 41, 1974)[29]. Cb-154 unterdrückt eine durch TRH-induzierte Hyperprolaktinämie. Cb-154 zeigt keinen Einfluß auf die Sekretion von TSH, hGH, Cortisol und (indirekt) von ACTH (del Pozo et al; Pasteels S. 239f, 1973)[45], hat auch keine Wirkung auf Uterus und Gefäße.
Cb-154 unterdrückt - als bisher wirksamste Substanz zur Laktationshemmung - die normale Prolaktinsekretion des Mannes und der Frau, die erhöhte Prolaktinsekretion postpartal und von Patienten mit Galaktorrhoe. Eine Einzeldosis von 2,5 oder 4 mg Cb-154 senkt erhöhte Prolaktinspiegel auf Normalwerte (ca. 10 ng/ml) innerhalb von 2 Stunden; die Wirkung hält mehr als 12 Stunden an (del Pozo 1972)[46]. Mit einer Dosierung von 5 bzw. 7,5 mg CB-154 erreichte Varga eine gute Abstillwirkung - kein Milcheinschuß - in über 90% der Fälle. Nach Abbruch der Behandlung von 7 Tagen kam es zu einem Rebound-Milcheinschuß; dieser kann aber durch Ausdehnung der Behandlung weitgehend ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl traten bei höheren Dosierungen (7,5mg/die und mehr) auf. Ein leichter, klinisch irrelevanter Blutdruckabfall war zu verzeichnen (Varga 1974)[70].
Ob eine Langzeittherapie mit Cb-154 vollständige Remissionen bei Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe bewirken kann, wird noch untersucht (del Pozo 1974)[47]. Ergolinderivate wie Lergotrimesylat haben sich ebenfalls als wirksame Prolaktininhibitoren erwiesen. Ihr Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt (Clemens 1975)[8].

1.5.2.6. Pyridoxin: Durch Anwendung von Pyridoxin konnte Foukas in 93% der Fälle Abstillerfolge erzielen. Sekundär auftretende Schmerz- und Kongestionssymptome traten nur selten auf. Man nimmt an, daß Pyridoxin durch hypothalamische Neurone aufgenommen wird und in Form von Pyridoxalphosphat als Koenzym der Dopadekarboxylase die Umwandlung von Dopa in Dopamin fördert; dadurch wird PIF stimuliert und die Prolaktinfreisetzung gebremst (Foukas 1973)[18].

1.5.2.7. Clomiphen: stimuliert die Gonadotropinsekretion und, so wird angenommen, unterdrückt über eine vermehrte Sexualsteroidproduktion der Ovarien die Prolaktinwirkung an der Mamma. Beim Abstillen mit Clomiphencitrat (100 mg über 5 Tage) erzielte Kalir in 96% der Fälle gute Erfolge (Kalir 1975)[37], Miyamato hat jedoch häufig auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Ovarialcysten, zunehmende Empfängnisfähigkeit und Mehrfachschwangerschaften beobachtet (Vorherr S. 210, 1974)[71].

1.5.3. Kriterien für eine optimale Laktationshemmung durch Medikamente:

Alle bisher zum primären und sekundären Abstillen verwendeten Präparate lassen noch mehr oder weniger große Mängel erkennen. Ein optimales Präparat sollte die folgenden Bedingungen (weitgehend) erfüllen:

1. Einfache Applikation bei guter Verträglichkeit
2. Unterdrückung der hypophysären Prolaktinsekretion bzw. der Prolaktinwirkung auf die Brustdrüse
3. Schneller Wirkungseintritt, ausreichende Langzeitwirkung (kein Rebound-Phänomen) ohne Verschiebung der ersten postpartalen Menstruation
4. Nichtbeeinflussung des übrigen endokrinen Geschehens
5. Fehlen unerwünschter Auswirkungen auf das Endometrium wie atypische uterine Blutungen
6. Fehlender Milcheinschuß, keine schmerzhafte Brustspannung, kein Anschwellen der Brüste, fehlende Milchsekretion
7. Kein Auftreten von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, intestinalen Beschwerden, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen, Blutdruckschankungen, Virilisierungseffekten u.a.
8. Fehlende mastitisfördernde Wirkung
9. Keine Verzögerung der Uterusrückbildung
10. Weitgehender Fortfall von pflegerischen Maßnahmen
11. Wirtschaftlichkeit des Präparates

(Scholz 1971[59], Rosenberg 1962[53], Roland 1955[51], Wossidlo S. 13, 1974[74])

2. FRAGESTELLUNG:

Seit über 10 Jahren sind die Alkaloide der Ergotoxin- und Ergotamingruppen und die synthetischen Präparate Ergolin und Ergolen in Tierversuchen und beim Menschen in ihrer Wirkung auf die Prolaktinsekretion bzw. Laktation untersucht worden (Auskova 1974)[1]. Ein Alkaloid der Ergotoxingruppe, das 2-Br-α-Ergokryptin (Cb-154), hat sich seit mehreren Jahren in klinischen Versuchen als wirksames Medikament zur Unterdrückung der Laktation beim Menschen erwiesen (siehe auch 1.4.2.5.). Nachteilig sind die bei höherer Dosierung von Cb-154 auftretenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl und die Kreislaufbelastung (Lutterbeck 1971 zit. nach Vorherr S. 211, 1974[71] und Varga 1974[70]).
Ein Ergolenderivat - Lisuridhydrogenmaleat LHM - das in der Tschechoslowakei entwickelt wurde und wegen seiner Antiserotoninaktivität u.a. als wirksames Migränemittel verwendet wird, ist in Tierversuchen an Ratten erfolgreich zur Unterdrückung der Laktation appliziert worden (Auskova 1974)[1].
Gräf, Neumann und Horowski konnten durch Tierversuche an mit Reserpin vorbehandelten Ratten zeigen, daß LHM auf Laktation und Serumprolaktinkonzentration die gleiche Wirksamkeit besitzt wie andere Derivate der Sekalealkaloide, z.B. Cb-154 (Gräf 1974)[23].
In einer Untersuchung von Stribrny wurde Frauen post partum 3 x 25 µg LHM über ca. 1 Woche gegeben. 25% zeigten keine subjektiven oder objektiven Anzeichen von Milchproduktion, während die anderen Frauen Symptome mit einem Maximum am 3. und 4. Tag post partum aufwiesen. Nach 8 Tagen zeigten 95% der Frauen keine Symptome mehr. Nebenwirkungen traten nicht auf (Stribrny 1973)[67].
Im Prospekt von SPOFA (CSSR) werden als seltene Neben - wirkungen bei langzeitiger Einnahme von LHM (z.B. bei Migräne) Übelkeit, geringgradige Depressionen und Mundtrockenheit erwähnt, die aber durch einschleichenden

Therapiebeginn verhindert werden können. Als Kontraindikation wird Schwangerschaft angeführt (SPOFA)[66].
Es wird angenommen, daß LHM ebenso wie andere Derivate der Sekalealkaloide, insbesondere Cb-154, dopaminerge Wirkung besitzt. Die Sekretion von PIF hängt von dem Gleichgewicht zwischen der Reizung der dopaminergen (PIF-stimulierend) und der serotoninergen (PIF-inhibierend) Neurone ab (Kamberi 1971, zit. nach Auskova 1974)[1].
Ein Antiserotonin-Pharmakon, so nimmt man an, führt zu einem Übergewicht der Stimulierung der dopaminergen Strukturen und damit zu einer vermehrten PIF-Sekretion; die hypophysäre Prolaktinfreisetzung wird somit gebremst (Auskova 1974[1], siehe auch 1.3.3.).
Anknüpfend an die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über die pharmakologische Wirkung von LHM wurde in der vorliegenden Arbeit (in Zusammenarbeit mit der Fa. Schering) die pharmakologische Wirkung von LHM - in einer Doppelblindstudie gegen Placebo - auf die klinischen Zeichen der Laktation und auf die postpartale Prolaktin - sekretion untersucht. Außerdem wurde bei anderen, nichtstillenden Frauen die Wirkung von 2-Br-α-Ergokryptin und Sexualsteroiden auf die Laktation und die Serumprolaktinkonzentration verglichen mit der Wirkung von Lisuridhydrogenmaleat.

3. METHODIK

3.1. Angaben zu den Präparaten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Präparate in ihrer Wirkung auf die Laktation und auf die Prolaktinserumkonzentration untersucht.

3.1.1. Ablacton

Ablacton ist ein hormonales Abstillmittel (Fa. Schering), eine Östrogen-Gestagen-Androgen-Kombination mit schnell und langsam wirkenden Steroidanteilen (siehe auch 1.5.2.3./f).

Zusammensetzung:

1 ml ölige Injektionslösung enthält (in einer Citole):
5 mg Östradiolbenzoat
8 mg Östradiol-17-n-valerianat
2o mg 17-α-Äthinyl-19-nortestosteronacetat
180 mg Testosteron-17-n-önanthat

Wirkung und Applikation:

Durch Ablacton wird ein rasch einsetzender und lang anhaltender Zweiphaseneffekt erreicht; außerdem ist es anabol wirksam (Slunsky 1972)[64]. Zum primären Abstillen wird eine Citole (1ml) des Präparates unter der Geburt (bis spätestens 15 min. danach) intramuskulär injiziert, ein Milcheinschuß bleibt dann bei der überwiegenden Zahl der Frauen aus. Beim sekundären Abstillen läßt sich nach einer Injektion des Präparates ein schmerzhaftes, wenige Tage dauerndes Anschwellen der Brustdrüsen in den meisten Fällen nicht vermeiden (Scholz 1967)[58].

Nebenwirkungen:

Es können gelegentlich verlängerte lochia rubra und bei prädisponierten Frauen leichte Virilisierungserscheinungen auftreten.

3.1.2. Estrovis 4000

Estrovis 4000 ist ein hormonales Abstillmittel (Fa. Gödecke),es enthält ein Östrogenderivat (siehe auch 1.5.2.3./a).

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält 4 mg Quinestrol = 17-α-Äthinyl-3-(cyclopentyloxy)-östra-1,3,5,(10)-trien-17ß-ol

Wirkung und Applikation:

Estrovis hat eine starke Östrogenwirkung mit antigonadotroper und antiovulatorischer Wirkung (Hüther 1971)[30]. Nach oraler Gabe wird es in das Körperfett eingelagert und von dort langsam und kontinuierlich freigesetzt; es kommt zu einer protrahierten Laktationshemmung (Hüther 1971)[30]. Zum primären Abstillen wird eine Tablette Estrovis 4000 innerhalb von sechs Stunden postpartal gegeben, zum sekundären Abstillen erfolgt eine zweimalige Tabletteneinnahme im Abstand von 48 Stunden.

Nebenwirkungen:

Es können in einzelnen Fällen Kopfschmerzen, Übelkeit und Brechreiz auftreten.

3.1.3. Cb-154

Cb-154 ist ein nichthormonales Abstillmittel (Fa. Sandoz), das sich noch in klinischer Erprobung befindet. Es ist ein Derivat der Sekale-Alkaloide.

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält 2,5 mg 2-Br-α-Ergocryptin. Ergocryptin ist ein Alkaloid der Ergotoxingruppe mit den Grundbausteinen Lysergsäure, Alanin und Prolin.

Wirkung und Applikation:

Nach oraler Gabe bewirkt Cb-154 eine deutliche Senkung von (erhöhten) Serumprolaktinspiegeln und unterdrückt wirksam die Laktation postpartal. Neben der direkten Wirkung an den laktotrophen Zellen der Hypophyse unterdrückt Cb-154 vermutlich auch auf hypothalamischer Ebene die Prolaktinsekretion (siehe auch 2.); außerdem senkt Cb-154 die hGH-Sekretion (Chiodini 1975)[7]. Durch tägliche Applikation von 5 - 7,5 mg Cb-154 ist neben dem primären Abstillen auch sekundäres Abstillen bei erniedrigten Prolaktinserumspiegeln mit gutem Erfolg möglich.

Nebenwirkungen:

Es können Übelkeit, Erbrechen, Schwindelerscheinungen und Blutdruckschwankungen bei höherer Dosierung (ab 7,5 mg/die) auftreten; ein Reboundmilcheinschuß kann bei kurzer Applikationsdauer (7 Tage) eintreten.

3.1.4. Lysenyl

Lysenyl ist ein Migränemittel (Fa. Spofa, CSSR), das in der CSSR auf seine laktationshemmende Wirkung mit z.T. gutem Erfolg untersucht worden ist (siehe 2.).

Zusammensetzung:

1 Tablette Lysenyl enhält 0,025 mg N-(D-6-Methyl-8-isoergolenyl)-N',N'-diäthyl-carbamid-hydrogenmaleat, auch Lisuridhydrogenmaleat (LHM) genannt.

Wirkung und Applikation:

Bei einer Dosierung von täglich 75 µg LHM bei oraler Gabe konnte eine z.T. gute Wirksamkeit auf die Laktation beim Menschen festgestellt werden. Es wird angenommen, daß LHM eine dopaminerge und PIF-stimulierende Wirkung besitzt (siehe 2.).

Nebenwirkungen:

Bei der Dosierung von täglich 75 µg LHM wurden bei kurzer Applikationsdauer (1 - 2 Wochen) bisher keine Nebenwirkungen festgestellt.

3.2. Nachweis von hPRL

3.2.1. Entwicklung der Methoden zur Prolaktinbestimmung

Weder Anfärbung oder PRL-assays von Adenohypophysengewebe noch Immunfluoreszenz ermöglichen Bestimmungen der Prolaktinsekretionsraten; diese können nur durch Messungen der Prolaktinserumspiegel bzw. des Abbaus des Prolaktins (half-time) aus dem strömenden Blut bestimmt werden (Vorherr, S. 147, 1974)[71].
Assay-Methoden für Hormone und ihre Metaboliten können in drei Hauptgruppen unterteilt werden: biologische, chemische und immunologische (Loraine, S. 2, 1971)[38].
Für die quantitative Bestimmung von Prolaktin werden der Bioassay, der Radioimmunoassay und - als jüngste Methode - der Radiorezeptorassay angewendet.
Bioassay: Quantitative Bestimmung von Hormonen, deren Wirksamkeit durch den Effekt auf Tiere, isoliertes Gewebe oder auf Mikroorganismen geprüft wird. Als Vergleich dienen Standardbereitungen verschiedener Konzentrationen (Beckmann 1975)[2].
Radioimmunoassay RIA: Quantitative Hormonbestimmung, bei der radioaktiv markierte Antigene (bekannte Hormonkonzentration) mit Antigenen aus einer Körperflüssigkeit des Patienten (unbekannte Hormonkonzentration) um freie

Antikörperbindungskapazitäten konkurrieren (siehe auch 3.2.2.). RIA, Rezeptorassay, Competetive Protein Bindung Assay u.a. werden als Radioligandassay bezeichnet (Pachaly 1974)[44].

Verschiedene Gruppen haben in den letzten fünf Jahren Radioimmunoassays für Prolaktin - als letztes der Hypophysenvorderlappenhormone - entwickelt.

Auf Grund der begrenzt verfügbaren Mengen an gereinigtem menschlichen Prolaktin - die Extraktion aus der Hypophyse ist schwierig und die Ausbeute an gereinigtem hPRL pro Hypophyse gering - wird bei vielen Assays Prolaktin anderer Spezies verwendet, das teilweise Kreuzreaktion mit hPRL zeigt (heterologe Assays): Bryant et al. 1971[5]; Guyda und Friesen 1971 (zit. nach Cowie 1973)[10]; Hwang et al. 1971[31]; Jacobs et al. 1971[32]; Greenwood 1971, Josimowich et al. 1971, Malarkey et al. 1971, l'Hermite 1972 (zit. nach Forsyth 1972)[17] u.s.w..

Diese Assays sind geeignet für qualitative und z. T. quantitative Bestimmungen von im Kreislauf zirkulierendem Hormon.

Über die Durchführung von homologen RIAs, bei denen gereinigtes menschliches Prolaktin für Standard, Markierung und Immunisation (Antikörperbildung) verwendet wird, wurde zuerst von HWANG et al. 1971 (zit. nach Cowie 1973)[10] und Sinha et al. 1973 [63] berichtet.

RIAs ermöglichen heute Prolaktinbestimmungen im menschlichen Serum in einer Konzentration vom 0,5 ng/ml. Die hGH-Aktivität konnte dabei auf 0,01 % der des Prolaktins gesenkt werden; Kreuzreaktionen anderer Hormone können verhindert werden (Cowie 1973)[10].

Die Verfügbarkeit des RIA zur Prolaktinbestimmung hat Fortschritte in vielen klinischen Problemen gebracht, wie die Diagnostizierung von Hypophysentumoren, die Ätiologie der Galaktorrhoe und die Beeinflussung der Laktation (Friesen 1973)[21].

Radiorezeptorassay: Bei diesem Radioligandassay wird - im Unterschied zum RIA - der Antikörper ersetzt durch einen Geweberezeptor, der sich mit den konkurrierenden Antigenen verbindet (Auskova 1974)[1].

Ein Vergleich zwischen Bioassay, Radioimmunoassay und Rezeptorassay muß folgende Faktoren beinhalten: Spezifität, Sensibilität, Präzision, Reproduzierbarkeit, Zeit, Kosten und Einfachheit der Durchführung des Assays. Bioassays sind nicht spezifisch für PRL. Die Sensibilität von Immuno- und Rezeptorassay ist ähnlich groß und deutlich größer als die eines Bioassays. Präzision und Reproduzierbarkeit bei RIAs sind im allgemeinen größer als bei Bioassays. Die zur Durchführung der RIAs notwendige Menge an Serum ist um ein Vielfaches geringer als bei den Bioassays.
Der Hauptvorteil des Radioimmunoassays ist die leichte Durchführbarkeit mit einer großen Anzahl von Proben; sein Hauptnachteil besteht darin, daß man mit der Messung der immunologischen Aktivität keine Aussage über die biologische Aktivität treffen kann (Friesen 1973)[20].

3.2.2. Radioimmunoassay (Prinzip)

Yalow, Berson und Ekins entwickelten 1960 auf einem Prinzip, das sie "Sättigungsanalyse" nannten, den Radioimmunoassay (zit.nach Sönksen 1974)[65], Hunter und Greenwood arbeiteten die Methode zu einer allgemein anwendbaren und praktikablen Technik aus (zit. nach Bernhagen 1973)[3].
Der Radioimmunoassay ist eine in - vitro - Meßtechnik, die in biologischen Flüssigkeiten den quantitativen Nachweis von Substanzen in einer Konzentration von 10^{-9}-10^{-12} g/ml ermöglicht (Beckmann 1975)[3].
Durch die Verwendung radioaktivmarkierter Substanzen wird eine große Sensibilität und Präzision, durch das immunologische Verfahren die Spezifität der Reaktion erreicht (Bernhagen 1973[3], Beckmann 1975[2]).

Prinzip: Der Radioimmunoassay beruht auf dem Prinzip der kompetetiven Proteinbindungsanlayse (Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen), wobei man unter kompetetiver Proteinbindung die Konkurrenz radioaktiver und nichtradioaktiver Moleküle eines Hormons (Prolaktin-Antigene) um eine begrenzte Anzahl an Bindungsstellen am Protein (Prolaktin-Antikörper) versteht. Hält man Antikörper und radioaktives Antigen (Prolaktin) konstant, so werden um so weniger radioaktive Moleküle gebunden, je mehr nicht-radioaktive hinzugesetzt werden; d.h. die Bindung des als Antigen fungierenden Hormons an den Antikörper ist eine Funktion der Konzentration des Hormons. Die Menge des gebunden markierten Antigens verhält sich daher umgekehrt proportional zu der Konzentration an unmarkiertem Antigen (z.B. einer Serumprobe). Um ein Proteohormon wie Prolaktin zu bestimmen, wird also der Antikörper (im Unterschuß) zusammen mit bekannter Menge von markiertem Hormon plus der unbekannten Serumprobe inkubiert; in der gleichen Weise wie die Serumprobe werden die Standardwerte (Verdünnungsreihe bekannter Prolaktinkonzentrationen) behandelt.
Während der Inkubationszeit stellt sich ein Gleichgewicht zwischen an Antikörper gebundenem und ungebundenem Antigen ein.
Die Antikörpermenge und die Konzentration an markiertem Antigen bleiben immer konstant. Das nicht markierte Antigen ist der variable Parameter.

Ag^+= markiertes Antigen (Tracer)
Ag = nichtmarkiertes Antigen in Standard oder Serumprobe
AK = Antikörper
Ag^+-AK = gebundenes markiertes Antigen
Ag —AK = gebundenes nichtmarkiertes Antigen

Nach der Inkubation werden antikörpergebundenes und freies Hormon getrennt und die Radioaktivität in einer der beiden Fraktionen (bei Prolaktin in der antikörpergebundenen) bestimmt. Die γ-Strahlung des mit J-125 markierten Prolaktins wird in γ-Countern gemessen.
Trägt man dann in einem Diagramm den Prozentsatz des gebundenen radioaktiven Antigens (gemessene Aktivität) gegen die Standardwerte (nichtmarkiertes Antigen) auf, so erhält man eine Bindungskurve, die sich in ihrem steilen Bereich als Standardkurve zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen in den Serumproben verwenden läßt (siehe Abbildung 1, Seite 37).
Die Zuverlässigkeitskriterien des RIAs hängen hauptsächlich von der Reinheit des (markierten) Antigens, von der Spezifität des entsprechenden Antikörpers, und von der Methode der Trennung von gebundenem und freiem Hormon ab (Bernhagen 1973[3], Ohnsorge 1974[43], Loraine, S. 16, 1971[38]).

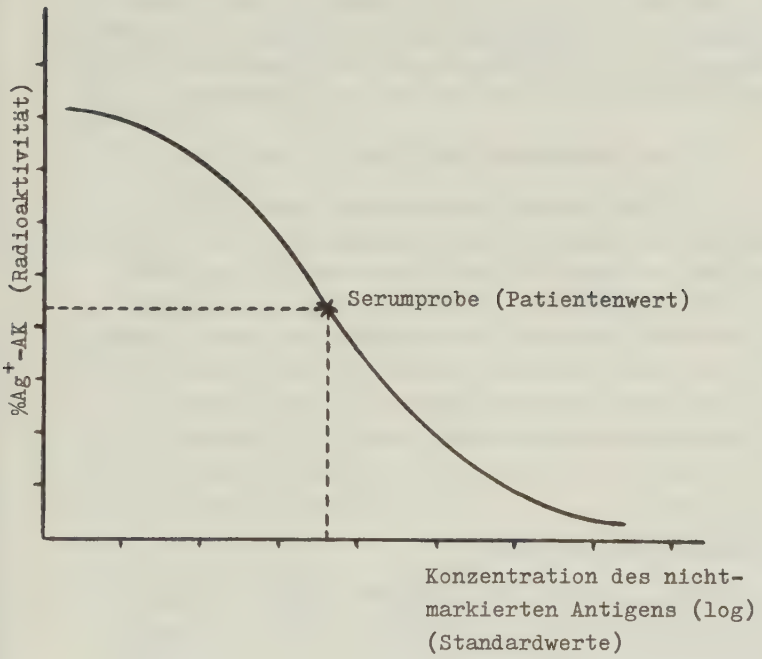
Bereitung von Antigen und Antikörper:

A) Antigen: Sowohl für die markierten Antigene als auch für die Antigene der Standardwerte sind hochgereinigte Antigene (mit hoher Spezifität) erforderlich.

B) Markiertes Antigen: Die Proteohormone werden durch Reaktion von radioaktiven Jodiden, die durch Oxidationsmittel wie Chloramin-T oder Laktoperoxidase oxidiert werden, mit dem Tyrosinrest des Hormonmoleküls markiert.
Die Markierung von Prolaktin erfolgt mit J-125 (Jodination).

C) Antikörper: Spezifische Antisera gegen hPRL werden meistens durch Immunisieren von Kaninchen mit einer Suspension aus dem Immunogen in Freud'schen Adjuvans gewonnen.
Die Antikörpermenge (Antiserum), die im Test konstant bleiben sollte, wird so verdünnt, daß der Test auf eine hohe Empfindlichkeit eingestellt wird: Mit einer de-

Abbildung 1:



Anteil des gebundenen markierten Antigens:

$$\%Ag^{+}\text{-AK} = \frac{\text{Aktivität (cpm) des gebund. markierten Antigens}}{\text{Aktivität (cpm) der eingesetzten Bezugsaktivität}} \times 100$$

Als Bezugsaktivität wird entweder die Gesamtaktivität (Totalaktivität) oder die Bindungskapazität (Leerwert) eingesetzt.

cpm = counts per minute

finierten Menge an radioaktiv markiertem Antigen wird in einer Verdünnungsreihe des Antiserums diejenige Verdünnung ermittelt, die ca. 50 - 60 % des vorgelegten markierten Antigens zu binden vermag. Die Menge des markierten Antigens richtet sich nach den in den Serumproben der Patienten zu erwartenden Konzentrationen (Bernhagen 1973)[3].

3.2.3. Vorbereitung und Durchführung des Assays:

Der Nachweis der Prolaktinserumkonzentration im Blut erfolgte radioimmunologisch in Anlehnung an eine von Schmidt-Gollwitzer und Saxena entwickelte Methodik (Schmidt-Gollwitzer 1975)[56]. Das humane Prolaktin und die Prolaktinantisera erhielten wir von Dr. U. J. Lewis (Scripps Clinic, La Jolla, California) bzw. Dr. H. Friesen (Mc. Gill University, Montreal, Canada).
Die Lieferung von jeweils ca. 20 µl ≙ 10 mCi Jod-125 erfolgte durch die Firmen Amersham-Buchler, NEN, Höchst oder Behring.

hPRL-Standardpräparation:

Als Standard (in entsprechenden Verdünnungen) und zur radioaktiven Markierung (mit J-125) diente hypophysäres Prolaktin (VLS 2). Die in lyophilisierter Form vorliegende Substanz wurde in PBS-Puffer (0,01 M Phosphat; 0,14 M NaCl; 1 : 10.000 Merthiolat) mit 0,1 % NaN_3, pH = 7,0, gelöst, verdünnt und in aliquoten Teilen bei -20°C eingefroren.
Als Referenzpräparationen wurden das WHO-Präparat 71 - 722 (ungereinigter hypophysärer Prolaktinstandard) sowie das WHO-Schwangeren-Serum 71 - 167 verwendet.

hPRL-Antikörper:

Die in lyophilisierter Form vorliegende Substanz wurde in 0,05 M Barbitalpuffer mit 1 % Humanserumalbumin, pH = 8,6, gelöst, verdünnt und in aliquote Teile gesplittet, bei -20°C eingefroren.

Radioaktiv markiertes hPRL

Die Markierung des hPRL erfolge mit einer von Hunter und Greenwood (1962)[38] entwickelten und von Schmidt-Gollwitzer und Saxena modifizierten Chloramin-T-Methode (1975)[56].

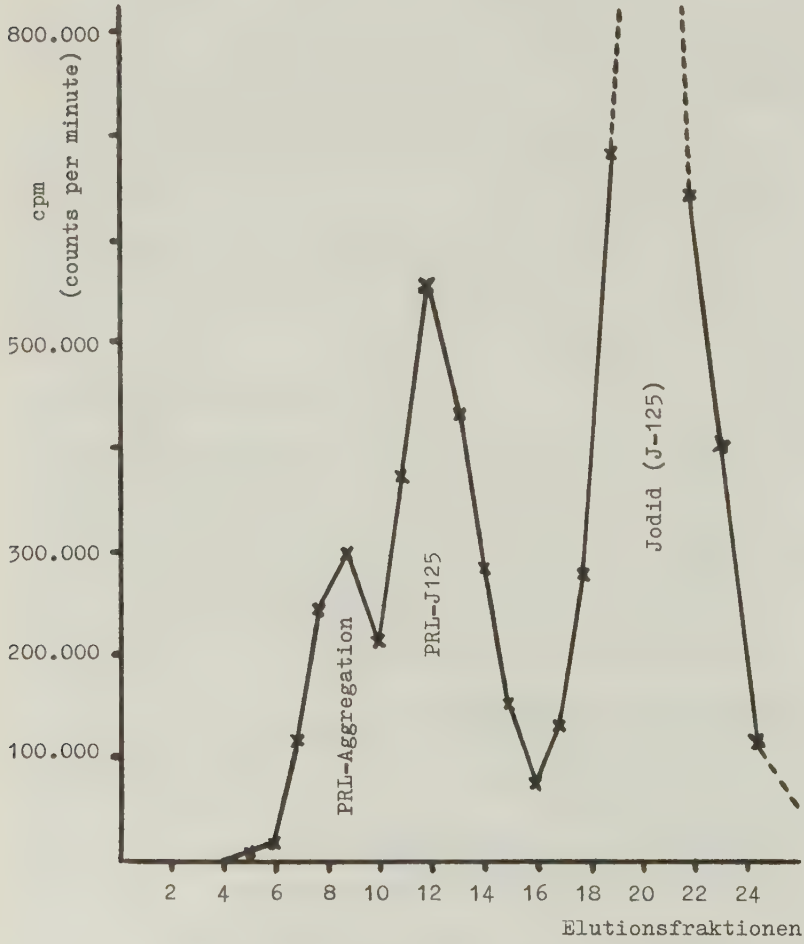
Reagenzien:

1. hPRL (VLS 2): 1 µg/10 µl PBS-Puffer,
2. Jod-125: ~1 m Ci/10 µl 0,5 M Phosphatpuffer (Bereitung nach den Konzentrationsangaben des Herstellers),
3. Chloramin - T (Oxidationsmittel): 12,6 mg wurden unmittelbar vor Gebrauch gelöst in 10 ml 0,05 M Phosphatpuffer (pH = 7,5),
4. Natriummetabisulfit (Reduktionsmittel): 32 mg wurden unmittelbar vor Gebrauch gelöst in 10 ml 0,05 M Phosphatpuffer,
5. 0,5 M Phosphatpuffer, pH = 7,5,
6. Elutionspuffer: 0,05 M Barbitalpuffer mit 0,5% Humanserumalbumin, pH = 8,6,
7. Säulenvorbereitung: Eine 0,9 x 30 cm Einmalsäule wurde beschickt mit Saphadex G 100,- das in 0,05 M Barbitalpuffer, pH = 8,6, aufgelöst und zum Quellen gebracht wurde,- und zur Saturation mit dem gleichen Puffer gewaschen. Nach Hinzugabe von 1,5 ml 0,05 M Barbital - puffer mit 10% Rinderserumalbumin wurde mit 2 x 50 ml 0,05 M Barbitalpuffer nacheluiert.

Markierungschema (Jodination):
In die Markierungsspritze wurden nacheinander pipettiert:
20 µl 0,5 M Phosphatpuffer
10 µl J-125 (~1mCi)
20 µl hPRL (= 2 µg, frisch aufgetaut)
20 µl Chloramin - T (= 25 µg)

Das Gemisch wurde gleichmäßig geschwenkt, nach 30 sec. Hinzugabe von
20 µl Natriumbisulfit (= 64 µg).

Das gesamte Reaktionsgemisch wurde dann sofort auf die Säule gebracht, Elution erfolgte mit 0,5 % Humanserumalbumin - 0,05 M Barbitalpuffer; das Eluat (Tracer) wurde in 0,5 ml-Fraktionen aufgefangen. Jeweils 10 µl einer Fraktion wurden im γ-Counter gemessen. Das Elutionsprofil zeigte etwa folgendes wie in Abbildung 2 dargesellte Bild.



In einer Bindungskontrolle wurde dann die spezifische Aktivität (Bindungskapazität = Nullwert) der PRL-J-125-Fraktionen überprüft. Als Bezugsgröße wurde dabei die Totalaktivität des Tracers auf ca. 20.000 cpm eingestellt.
Unter den Bedingungen des durchzuführenden Assays (s.o.) wurde nach Inkubation des Tracers mit Antiserum der Antigen-Antikörper-Komplex gefällt mit Ammoniumacetat-Äthanol, zentrifugiert, getrennt und gemessen; ein Blankansatz (ohne Antikörper) wurde in gleicher Weise behandelt.
Als günstig wurde eine Bindung von ca. 40% und ein Blank (unspezifische Bindung) nicht größer als ca. 5% der Bindungskapazität angesehen.
Die für den Assay günstigen Jodinationsfraktionen wurden gesplittet und bei -20°C eingefroren.

Durchführung des Radioimmunoassays

Der gesamte Ansatz (siehe Tab. 1) wurde mit doppelten, bei den Standardwerten mit dreifachen Einzelansätzen durchgeführt. Als Ansatzgefäße wurden Plastikröhrchen verwendet.

Reagenzien:

1. hPRL (VLS 2). Standardwerte von 10 ng bis 0,039 ng in je 50 µl 0,05 M Barbitalpuffer mit 0,5% Humanserum - albumin (HSA) und 1 : 10.000 Merthiolat, pH = 8,6
2. hPRL (VLS 2)-J-125 in 0,05 M Barbitalpuffer mit 0,5% HSA (Tracer)
3. Antikörper in einer Konzentration von 1 : 20.000 bis 1 : 30.000 (in 0,05 M Barbitalpuffer mit 1% HSA)
4. 0,05 M Barbitalpuffer mit 0,5% HSA, pH = 8,6, als Arbeitspuffer
5. Horseserum zum Ausgleich der Proteinkonzentration in jedem Einzelansatz
6. Standard- und Serumreferenzpräparationen
7. 66%iges Äthanol mit 6,6% Ammoniumacetat (Mischung von 22,5 ml in destilliertem Wasser gelöstem 34,5%igen Ammoniumacetat und 77,5 ml Äthanol) als Fällungsmittel

Tabelle 1: Inkubationsansatz und eingesetzte Volumina

	1. Inkubation, 48 Stunden					Tracer-Inkubation 48 Std.
	Arbeits-puffer	hPRL-Standard	Horse-serum	Patienten-Serumprobe	Antikörper	hPRL-J-125
Total-aktivität	-----	-----	-----	-----	-----	50 µl
Blank	100 µl	-----	20 µl	-----	-----	50 µl
Bindungs-kapazität	50 µl	-----	20 µl	-----	50 µl	50 µl
Standard-werte	-----	50 µl	20 µl	-----	50 µl	50 µl
Serumprobe	50 µl	-----	-----	20 µl	50 µl	50 µl

für den Antigen-Antikörper-Komplex.

Inkubationsansatz und eingesetzte Volumina (Tab. 1)
siehe S. 42.

Die 50 µl Tracer wurden auf 15.000 - 20.000 cpm (counts per minute) eingestellt. Das Volumen pro Einzelansatz betrug 170 µl. Jeder Einzelansatz wurde gemischt und gegen Verdunstung während der Inkubationszeit (2 x 48 Stunden, Temperatur 4°C) geschützt. Nach der Inkubation wurden die Einzelansätze (ausgenommen die Totalaktivität) mit je 1 ml 66 %igen Äthanol-6,6 % Ammoniumacetat versetzt, vermischt und mit 3.000 - 5.000 Umdrehungen pro sec. 15 min. lang zentrifugiert (bei 4°C). Der Überstand wurde abgesaugt. Das Präzipitat - gebundenes Hormon bzw. unspezifische Bindung - wurde (neben der Totalaktivität) in einem γ-Counter gemessen.
Das zur Messung der γ-Strahlung benutzte Gerät der Fa. Beckmann (Gamma 300) besitzt eine Meßeffektivität von 30 %. Die Zählzeit (2 - 5 Minuten) zur Messung der Radioaktivität einer Probe wurde so eingestellt, daß eine Zählstatistik von 1 % Zählfehler erreicht wurde.
Die Ergebnisse (cpm jedes Einzelansatzes) wurden manuell in einen EDV-Rechner eingegeben. Das dazugehörige RIA-Programm wurde von J. Pachaly und M. Schmidt-Gollwitzer in Zusammenarbeit mit der TU Berlin entwickelt.

Die Spezifität dieses Radioimmunoassays ist durch Schmidt-Gollwitzer und Saxena (S. 263, 1975)[56] nachgewiesen. Die Validität des Assays ergab sich durch Parallelität der Dosiswirkungskurven zwischen dem verwendeten Standard (VLS 2) und den Referenzpräparationen; die untere Nachweisgrenze beträgt 1 ng hPRL.
Als Referenzpräparation wurden WHO-Präparate (Mill-Hill, England) verwendet: ungereinigter hypophysärer Prolaktinstandard 71-722 und Schwangeren-Serum 71-167 (vorgegebene Prolaktinmenge in einer Verdünnungsreihe).
Der Koeffizient der Intra- und Interassayvarianz betrug

bei allen durchgeführten Assays weniger als 5% bzw. 10 %.

3.3. Patientengut und Versuchsanordnung

3.3.1. Auswahl der Patientinnen und Patientengut

Auswahl der Patientinnen

Für die Vergleichsstudie wurden Wöchnerinnen - möglichst nach voll ausgetragener Schwangerschaft - ausgewählt, bei denen eine Laktationshemmung indiziert war und bei denen durch eine vorherige Entbindung mit anschließender Stillperiode eine normale Laktation nachgewiesen war.

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte durch Randomisierung (randomisation, Zufallszuteilung), d.h. durch zufällige Auswahl der Patientinnen und deren Zuteilung auf die Präparate. Die Randomisierung gestattet durch Ausschaltung bekannter und unbekannter systematischer Fehler eine unverfälschte Schätzung der interessierenden Effekte und bewirkt zugleich Unabhängigkeit der Versuchsergebnisse; man schließt damit jeden subjektiven Einfluß in der Auswahl aus(Sachs, S. 430, 1972)[54].
Die Randomisierung wird mit Hilfe einer Tabelle von Zufallszahlen vorgenommen (Sachs, S. 430, 1972)[54].
Wir ließen bei der Auswahl der Wöchnerinnen Alter, Geburtenzahl - nur Erstgebärende wurden ausgeschlossen - und Medikation unter der Geburt unberücksichtigt, denn korrelationsstatistische Untersuchungen zeigen, daß zwischen diesen Parametern und dem Erfolg beim Abstillen keine eindeutigen Korrelationen bestehen (Hüther 1971)[30].

Alter der Patientinnen

Die Altersverteilung der an der Vergleichsstudie teilnehmenden Frauen ist in den Ergebnissen aufgeführt (siehe 4.1., S. 49).

Parität der Patientinnen

Unter den Wöchnerinnen der Vergleichsstudie waren Erstgebärende nicht vertreten.
Die Verteilung der Parität war folgende:
40 Pluriparae (davon 28 II-parae, 10 III-parae und 2 IV-parae) und eine Multipara.

Dauer der Schwangerschaft und Geburtenverlauf

Von den an der Vergleichsstudie teilnehmenden Frauen hatte die überwiegende Zahl eine komplikationslose Entbindung nach einer Schwangerschaft normaler Dauer.
Die Geburten teilten sich wie folgt auf:
32 Spontangeburten und 3 Totgeburten mit normaler Schwangerschaftsdauer und 6 Frühgeburten.

Indikationen zum Abstillen (siehe auch 1.4., S. 17)

Die Frauen innerhalb unserer Vergleichsstudie stillten aus folgenden Gründen (+ Anzahl der Fälle) ab:
(mütterlicherseits) Flach- und Hohlwarzen 4, Schwergehen der Brust und schmerzhaftes Stillen 4, Hypogalaktie 3, Zustand nach Mastitis 5, Zustand nach TBC 1, Untergewicht 1, kein Stillwille 5, Beruf 1, Adoption 2;
(von seiten des Kindes) Totgeburt 3, Mangel- und Frühgeburt 9 (davon 3 Mangel- und 6 Frühgeburten), Ikterus gravis 2, Trinkschwäche 1.

3.3.2. Klinische Beurteilung des Abstillens

Die Wöchnerinnen wurden täglich und - zur Einschränkung der subjektiven Fehlerbreite - von derselben Person bei der Wochenbettvisite untersucht. Die Patientinnen wurden nach ihrem subjektiven Befinden, ihren Brustbeschwerden oder Beschwerden anderer Art (Nebenwirkungen) befragt. Für die Zeit der Vergleichsstudie wurde für jede der Wöchnerinnen ein Kontrollbogen geführt. Protokolliert

wurden, neben Name, Alter, Krankenblattnummer, Zeitpunkt der Geburt, Grund für das Abstillen, Anzahl der Entbindungen (Schwangerschaften) und Art des Abstillpräparates bzw. Randomisierungsnummer, folgende - täglich erhobene - klinische Daten:
Zustand der Brust, d.h. Milchsekretion, Milcheinschuß, Mastodynie, Rötung, Schwellung, Knotenbildung, Art des Wochenflusses; Nebenwirkungen (Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Euphorie, Dysphorie, Thrombophlebitiden); Blutdruck und Pulsfrequenz; Besonderheiten; außerdem - falls erforderlich, die zusätzlichen pflegerischen Maßnahmen.

3.3.3. Versuchsanordnung und Medikation

An der Placebo -kontrollierten Doppelblindstudie mit Lisuridhydrogenmaleat nahmen 10 Frauen teil. Als zusätzliches Vergleichskollektiv dienten jeweils 4 - 9 Frauen, die postpartal normal stillten oder denen als Abstillmittel eines der Präparate Ablacton, Estrovis 4000, 2-Br-α -Ergocryptin verabreicht wurde.

a) Doppelblindstudie: LHM bzw. Placebo wurden über 8 - 10 Tage in der Dosierung von 3 x 1 Tablette an Hand einer Randomisierungsliste gegeben (1 Tablette LHM enthält 25 µg der Substanz.) Jede der beteiligten Patientinnen nahm die Tabletten nur aus dem gleichen Röhrchen, dessen Randomisierungsnummer auf dem Kontrollblatt eingetragen war. Der Behandlungsbeginn erfolgte innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt, die Applikation der Tabletten mit den Mahlzeiten.
Anknüpfend an die Doppelblindstudie erhielt eine zweite Gruppe von Patientinnen 3 x 2 Tabletten LHM unter den gleichen Applikationsbedingungen.

b) Ablacton: Die Applikation einer einmaligen Injektion (eine Citole) erfolgte innerhalb der ersten zwei Stunden post partum, wenn möglich direkt nach der Entbindung.

c) Estrovis 4000 wurde einmalig in Form einer Tablette innerhalb der ersten 4 - 6 Stunden post partum gegeben.

d) Cb-154: Über 10 - 14 Tage wurden täglich 3 x 2,5 mg mit den Mahlzeiten appliziert. Der Behandlungsbeginn erfolgte innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt. Mit der Einnahmedauer bis zu 14 Tagen wollten wir einen möglichen Rebound-Milcheinschuß verhindern.

Kontraindikationen siehe 1.4., S. 17.

Kam es trotz Einhaltung des Applikationsschemas der Präparate - z.B. im Falle einer nicht bekannten Placebogabe - zu einem starken, schmerzhaften Milcheinschuß und zu einer starken, länger andauernden Laktation, wurden zusätzliche pflegerische Maßnahmen durchgeführt: Ruhigstellung der Brust, mehrmals täglich Alkoholumschläge, Einreiben der Brust mit Hirudoidsalbe, Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr.
Unter dieser Therapie waren die Symptome des Milcheinschusses nach wenigen Tagen abgeklungen, so daß auf eine zusätzliche Medikation (z.B. Analgetika) und eine Erhöhung der Dosis des Abstillpräparates verzichtet werden konnte.
Während der Vergleichsstudie trugen die Wöchnerinnen einen gutsitzenden Büstenhalter zur Ruhigstellung der Brust.
Das neugeborene Kind wurde nicht angelegt; damit wurde eine Stimulation der Laktation und Beeinflussung des Prolaktinspiegels verhindert (s. S. 6 und S. 15).
Während der Einnahmezeit der Abstillpräparate wurden die Frauen angewiesen, keine Medikamente einzunehmen, die die Prolaktinsekretion beeinflussen können, wie z. B. Hormonpräparate, Phenothiazine, Reserpin, Meprobamat u.a.
Wir baten die Frauen, im Falle eines Auftretens von Brustbeschwerden durch Milcheinschuß nach Entlassung aus der Klinik sich an uns zu wenden und mit uns die erforderliche Therapie zu besprechen.

3.3.4. Blutentnahmen

Zur Bestimmung der Prolaktinserumkonzentration wurde unmittelbar nach der Geburt Blut für den Ausgangswert (Tag 0) entnommen. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten täglich jeweils 1 - 1 1/2 Stunden nach der ersten morgendlichen Tabletteneinnahme bzw. zum entsprechenden Zeitpunkt (Tag 1 - 9).
Als Ergänzung zu der Doppelblindstudie führten wir zwei Zeitstudien durch. Dabei applizierten wir einmalig 50 µg LHM (bzw. 100 µg) und nahmen zuerst in viertelstündigem, dann in halbstündigem, schließlich in einstündigem Abstend Blutproben ab, insgesamt über einen Zeitraum von acht Stunden.
Die Blutproben wurden innerhalb einer Stunde nach Entnahme zentrifugiert; das Serum wurde gesplittet und bei -20°C eingefroren.

4. ERGEBNISSE

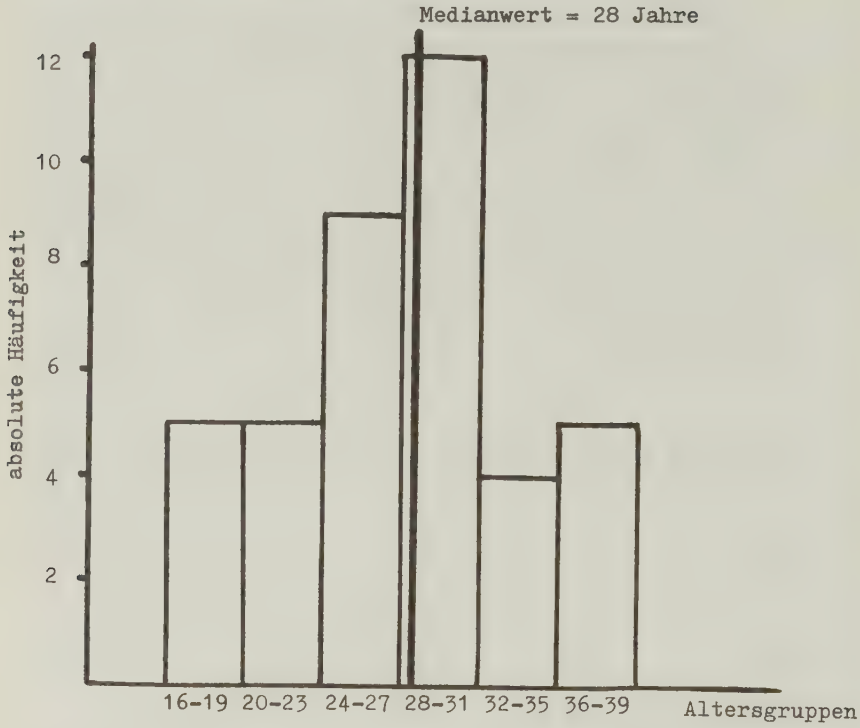
4.1. Patientinnenanzahl und Altersverteilung

Von den an der Vergleichsstudie (Einfluß verschiedener Medikamente auf die Laktation und die Prolaktinserum - konzentrationen post partum) teilnehmenden Frauen konnten 40 Fälle statistisch ausgewertet werden. Dabei nahmen 10 Frauen an der placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Lisuridhydrogenmaleat teil, jeweils 4 - 9 Wöcherinnen bekamen als Abstillmittel eines der Präparate Ablacton, Estrovis 4000 oder 2-Br-α-Ergocryptin.
2 Frauen nahmen an einer Prolaktinzeitstudie nach einmaliger Gabe von 50 µg bzw. 100 µg LHM teil.

Histogramm zur Altersverteilung (Abb. 3, S. 50)

Die einfachste Form der bildlichen Darstellung der in einer Stichprobe enthaltenen Information ist das Histogramm (Staffelbild, Blockdiagramm), welches angibt, wie oft die verschiedenen Werte oder Gruppen von Werten bei unseren Messungen oder Erhebungen vorkommen. Dabei wird angegeben, wie viele Fälle (absolute Häufigkeit) oder welcher Bruchteil (relative Häufigkeit) auf die einzelnen Gruppen von Werten (Klassen, Intervalle) entfallen. Die Häufigkeit wird durch die Fläche des über der Klassen - breite gezeichneten Rechtecks dargestellt (Campbell S.9 1971[6] und Sachs S. 47, 1972[54]).
In unserem Histogramm ist auf der Abzisse x = Alter in Altersgruppen (Klassen) aufgetragen, auf der Ordinate die absolute Häufigkeit der Fälle.
Der Medianwert ist der zentrale Wert, der ermittelt wird, indem die Einzelwerte der Größe nach geordnet werden. Er ist geeignet als repräsentative Kerngröße der Verteilung (Campbell S. 18, 1971)[6].
Das Alter der Frauen lag in einem Bereich von 16 - 39 Jahren. Der Medianwert der Altersverteilung lag in unserem Fall bei 28 Jahren.

Abbildung 3: Histogramm zur Altersverteilung



4.2. Beurteilung der Laktationshemmung
(Klinischer Verlauf und Prolaktinserumkonzentrationen)

Der Abstillerfolg wurde nach Beendigung des Untersuchungszeitraums von 10 Tagen beurteilt. Die klinische Bewertung des Abstillerfolges erfolgte durch Modifizierung der 1971 von Hüther und Teicher (1971)[30] bzw. Scholz (1971)[59] aufgestellten Kriterien (siehe auch 3.3.2.).

Der Erfolg war

sehr gut:

wenn keine Milchsekretion oder Komplikationen von seiten der Brust auftraten, die Brüste weich blieben, die Pa -

tientin keinerlei Beschwerden hatte und zusätzliche pflegerische Maßnahmen nicht erforderlich waren;

gut:
wenn eine Laktation unterblieb, jedoch kurzzeitig (1 - 2 Tage) ein leichtes Spannungsgefühl in den Brüsten und bzw. oder eine geringe Sekretion von einigen Tropfen auftrat;

mäßig:
wenn es zu einer deutlichen Anschwellung der Brüste kam, verbunden mit stärkerer Milchsekretion (mehrere ml) und vorübergehenden Schmerzen;

ungenügend:
wenn es zu einem starken Anschwellen der Brüste, zu starken Schmerzen und starker Milchsekretion - die eventuell Abpumpen erforderte - kam und zusätzliche pflegerische Maßnahmen notwendig waren.

Die Bewertungen "sehr gut" und "gut" wurden als Abstillerfolg (erfolgreiche Laktationshemmung) angesehen, der sich in folgender Häufigkeit einstellte:

Cb-154 89%, Ablacton 60%, Estrovis 4000 60%, LHM 10%, Placebo 20%.
Es zeigte sich deutlich, daß unter der Behandlung mit Cb-154 der Abstillerfolg am größten war (in 44% der Fälle sogar "sehr gut"), während nach Gabe von LHM und Placebo ein geringradiger, in je 20% der Fälle sogar nur "ungenügender" Abstillerfolg erzielt wurde. Ablacton und Estrovis hatten eine gleichstarke Wirksamkeit auf die Laktation, mit einem Abstillerfolg von je 60%.

Abbildung 4: Histogramm zum Abstillerfolg (s. 52)
In diesem Diagramm sind auf der Abzisse die einzelnen Präparate aufgetragen, auf der Ordinate die Abstillerfolge - die Qualitätsgruppen "sehr gut" und "gut" zusammengefaßt - in Prozenten (relative Häufigkeit).

Abbildung 4: Histogramm zum Abstillerfolg

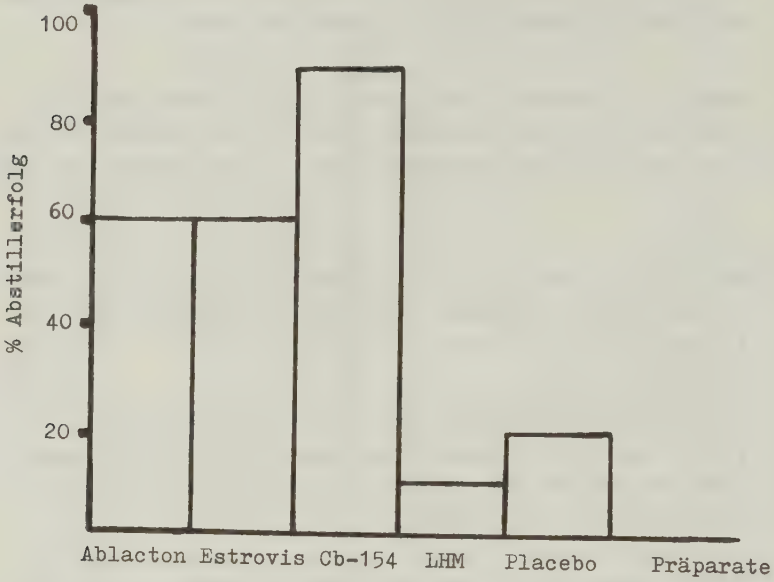


Tabelle 2 (S. 54)

Bei der klinischen Beurteilung des Abstillens hatten wir den Zustand der Brust während der Vergleichsstudie mit den Parametern Milcheinschuß, Milchsekretion und Mastodynie charakterisiert (siehe auch 3.3.2.).
Wir wählten folgendes Beurteilungsschema für

a)Milchsekretion: 0 = nicht vorhanden
1 = schwach, einige Tropfen
2 = mittel, bis 3 ml
3 = stark, über 3 ml
(4 = Abpumpen notwendig)

b+c) Milcheinschuß und Mastodynie (Brustschmerzen):
0 = fehlt
1 = schwach
2 = mittel
3 = stark

Die Beurteilung dieser Daten war täglich erfolgt. Dieses Schema enthält die Qualitätskriterien, die für die Bewertung des Abstillerfolges herangezogen wurden (siehe S. 50 f. und Abbildung 4).
Zur besseren Übersicht haben wir die Qualitätsgruppen 0 + 1 bzw. 2 + 3 (bei der Milchsekretion 2 + 3 + 4) zusammengefaßt und dann das klinische Bild der Brust unter dem Einfluß der verschiedenen Abstillpräparate an den einzelnen Tagen untereinander verglichen.
Die Zahlenwerte geben jeweils den Prozentsatz der Frauen an, die der entsprechenden Qualitätsgruppe angehören.
Bei dieser Beurteilung der einzelnen Parameter des klinischen Zustandes der Brust während des Abstillens zeigt sich - wie schon bei der Bewertung des Abstillerfolges insgesamt - die Überlegenheit des Cb-154 gegenüber den anderen Präparaten.
Placebo und LHM unterscheiden sich in allen drei Parametern nicht wesentlich in ihrer klinischen Wirksamkeit, bis zum 5. Tag post partum waren die klinischen Zeichen einer (einsetzenden) Laktation festzustellen, jedoch in geringerem Maße als bei den stillenden Müttern.
Die Sexualsteroide Ablacton und Estrovis 4000 erwiesen sich als klinisch wirksamer als die beiden vorhergenannten Präparate. Unter dem Einfluß von Estrovis 4000 wird die Milchsekretion fast vollständig unterdrückt, während unter der Behandlung mit Ablacton am 3. - 5. Tag post partum bei etwa der Hälfte der Frauen deutliche Milchsekretion vorhanden war. Dagegen war unter Estrovis 4000, wenn auch in geringerem Prozentsatz, bis zum 8. Tag Milcheinschuß, verbunden mit deutlicher Brustspannung, zu beobachten.
Wie es zu erwarten ist und in der Tabelle auch ersichtlich wird, stimmen die Beurteilungen der klinischen Parameter Milcheinschuß und Milchsekretion annähernd, bei der Hälfte der Präparate sogar vollständig überein.

Tabelle 2:

	Tag	Placebo		LHM		Cb-154		Estrovis		Ablacton		Stillende	
		0+1	2+3	0+1	2+3	0+1	2+3	0+1	2+3	0+1	2+3	0+1	2+3
Milcheinschuß	0	100		83	17	100		100		100		100	
	1	80	20	67	33	78	22	80	20	100		100	
	2	80	20	50	50	89	11	80	20	100		50	50
	3	60	40	67	33	100		100		80	20	25	75
	4	60	40	67	33	100		100		60	40	25	75
	5	80	20	83	17	100		100		60	40	25	75
	6	100		100		100		80	20	100			100
	7	100		100		100		80	20	100			100
	8	100		100		100		80	20	100			100
Milchsekretion	0	100		83	17	100		100		100		100	
	1	80	20	67	33	78	22	80	20	100		100	
	2	80	20	50	50	89	11	100		100		50	50
	3	60	40	33	67	100		100		80	20	25	75
	4	60	40	50	50	100		100		60	40	25	75
	5	80	20	67	33	100		100		60	40	25	75
	6	100		100		100		100		100			100
	7	100		100		100		100		100			100
	8	100		100		100		100		100			100
Mastodynie	0	100		83	17	100		100		100		100	
	1	80	20	50	50	78	22	80	20	100		100	
	2	80	20	50	50	100		100		100		100	
	3	60	40	50	50	100		100		80	20	100	
	4	60	40	67	33	100		100		60	40	100	
	5	100		100		100		100		60	40	100	
	6	100		100		100		80	20	100		100	
	7	100		100		100		80	20	100		100	
	8	100		100		100		80	20	100		100	

Abbildung 5 (S. 56)

Liniendiagramm zur Darstellung des Verlaufs der Mittelwerte der Prolaktinserumkonzentrationen unter dem Einfluß der verschiedenen Abstillpräparate während der Vergleichsstudie über 10 Tage (Tag 0 - Tag 9).
Diese Abbildung zeigt - unter Berücksichtigung der von 100 bis 180 ng/ml schwankenden Ausgangswerte am Tag 0 - auf der einen Seite einen am ersten Tag nach der Geburt beginnenden raschen Abfall der Prolaktinserumkonzentration (30 ng/ml am 2. Tag post partum) unter dem Einfluß von Cb-154. Auf der anderen Seite resultierte eine Erhöhung der Prolaktinserumspiegel durch die Gabe von Sexualsteroidpräparaten, sehr deutlich bei Estrovis 4000, in den ersten Tagen nach der Entbindung. Bei den Wöchnerinnen, die ihr Kind stillten, haben wir in den ersten 10 Tagen nach der Entbindung einen relativ konstanten Verlauf der Prolaktinserumwerte (120 - 150 ng/ml) ermitteln können.* Dagegen lagen die Prolaktinserumkonzentrationen unter dem Einfluß der Abstillmedikamente am 8. Tag post partum in einem Falle (Estrovis 4000) noch bei ca. 100 ng/ml, in den übrigen Fällen im Bereich von 50 ng/ml und darunter.
In den von uns applizierten Dosen von 75 µg bzw. 150 µg unterscheidet sich Lisurid-Hydrogenmaleat in seiner Wirksamkeit auf die Prolaktinserumkonzentration nicht von Placebo; es ist ein fast gleichartiger Verlauf der Wertekurven unter diesen 3 Gruppen zu beobachten.

* Tyson und Mitarbeiter fanden - im Vergleich zu unseren Ergebnissen - bei laktierenden Frauen einen stärkeren Abfall der post-partalen Prolaktinserumkonzentrationen, d. h. auf unter 100 ng/ml innerhalb der ersten Woche post partum (Tyson, S. 770, 1975)[68].

Abbildung 5:

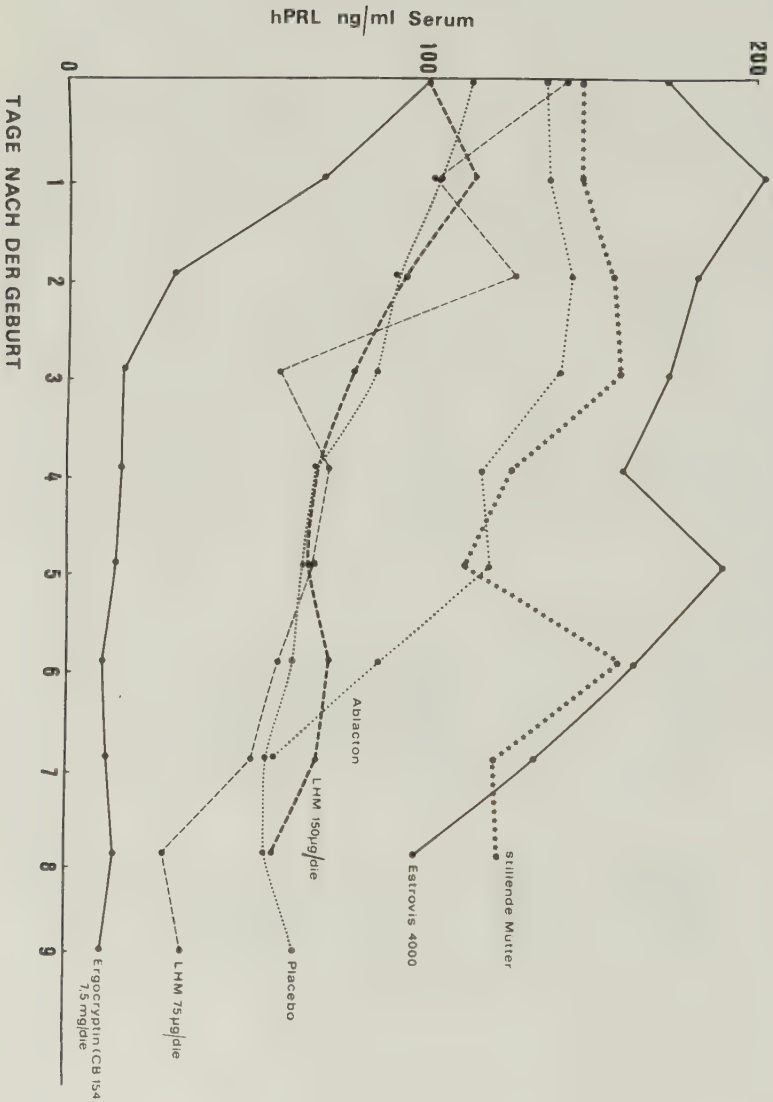

hPRL ng/ml Serum
200
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
TAGE NACH DER GEBURT
stillende Mutter
Estrovis 4000
Ablacton
LHM 150µg/die
Placebo
LHM 75µg/die
Ergocryptin (CB 154) 7,5 mg/die

Abbildung 6 (S. 58)

Gegenüberstellung der einzelnen Verläufe der Prolaktinserumkonzentrationen (Mittelwerte) mit den entsprechenden klinischen Parametern Milchsekretion und Mastodynie (siehe S.58).
Die in Abbildung 5 zusammen in einem Diagramm aufgezeigten Kurvenverläufe werden in dieser Abbildung einzeln dargestellt und den beiden klinischen Parametern (unter Zusammenfassung der Qualitätsgruppen 2 + 3, siehe auch Tabelle 2) direkt gegenübergestellt. Auf die Aufnahme von Placebo in diese Abbildung konnte verzichtet werden, weil die Kurvenverläufe der Prolaktinserumspiegel von LHM und Placebo (über den beobachteten Zeitraum) annähernd identisch sind (siehe Abbildung 5).
Auch der klinische Parameter Milcheinschuß wurde wegen der (annähernden) Übereinstimmung mit dem Parameter Milchsekretion nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 2).

In dieser Abbildung wird bei den von uns untersuchten Wöchnerinnen der gute Effekt des Ergocryptins sowohl im klinischen Bereich, als auch auf die Prolaktinsekretion der Hypophyse besonders deutlich.
Es muß außerdem berücksichtigt werden, daß die gute klinische Beurteilung ab 5. Tag post partum für Lisuridhydrogenmaleat (bzw. Placebo) daraus resultiert, daß die ab 3. und 4. Tag auftretenden Brustschmerzen und Milchsekretion durch pflegersiche Maßnahmen (Ruhigstellung der Mammae, Alkoholverbände, Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr u.a.) gemildert bzw. verringert wurden.
Die Frauen, die ihre Kinder stillten, hatten in der Mehrzahl der Fälle ab 3. Tag post partum erwartungsgemäß eine deutliche bzw. starke Milchsekretion.

Die Darstellung der Mittelwerte der Prolaktinserumkonzentrationen erfolgt mit Angabe der Standardabweichungen.

Abbildung 6:

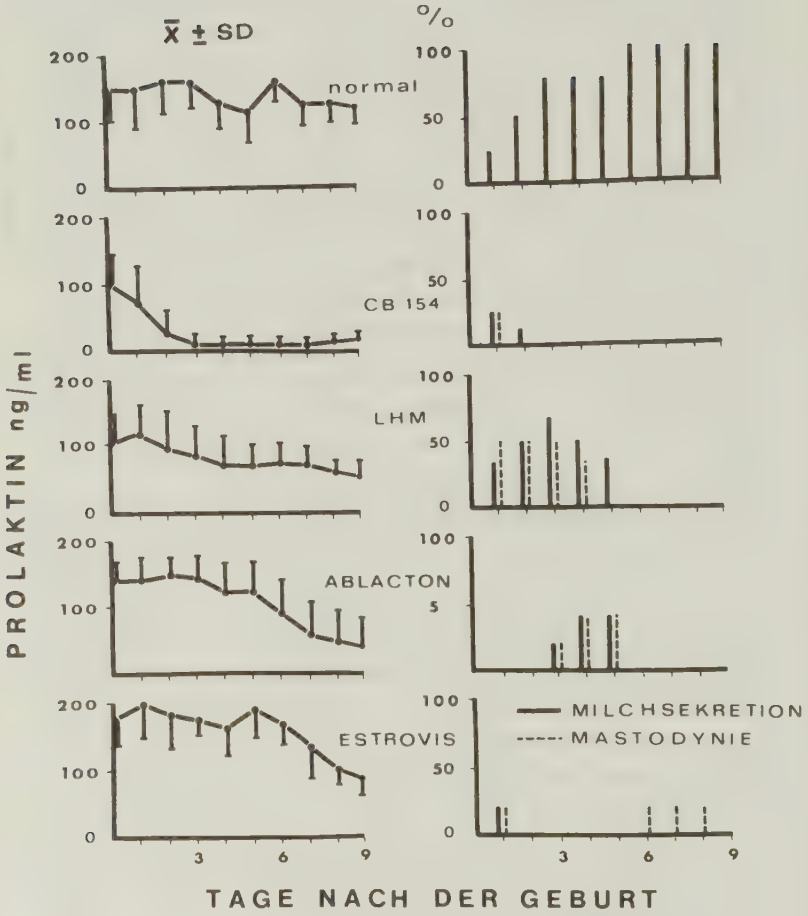

x̄ ± SD
%
normal
CB 154
LHM
ABLACTON 5
ESTROVIS
MILCHSEKRETION
MASTODYNIE
PROLAKTIN ng/ml
TAGE NACH DER GEBURT

Abbildung 7 (S. 60)

Liniendiagramm zur Darstellung des Verlaufs der Prolaktinserumkonzentrationen (Mittelwerte ± Standardabweichungen) innerhalb von acht Stunden nach einmaliger Applikation von 50 µg bzw. 100 µg LHM.
Auf der Abszisse sind die Zeitpunkte (1/4 - 1 stündiger Abstand) aufgetragen, auf der Ordinate die gemessenen Prolaktinserumwerte in ng/ml.
Bei beiden Dosierungen erfolgte nach der Applikation eine deutliche , aber langsame Senkung der Prolaktinserumkonzentrationen auf etwa die Hälfte der jeweiligen Ausgangswerte, nach 4 - 5 Stunden kam es zu einem langsamen Anstieg der Prolaktinserumspiegel[+].
Ein eindeutiger Einfluß des Lisuridhydrogenmaleats in dieser Dosierung auf die Prolaktinsekretion läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten (siehe 5,Diskussion).

[+] Bei schwangeren bzw. nichtschwangeren Frauen fanden mehrere Autoren einen ähnlichen Tagesverlauf der Prolaktinserumkonzentrationen, d.h. ein Abfallen der PRL-Werte im Laufe des Vormittags und anschließend ein Ansteigen der PRL-Werte im Laufe des Nachmittags (Nokin, 1972[79]; Josimovich, S.390f.,1974[34]; Boyar, 1975[80]).

Abbildung 7:

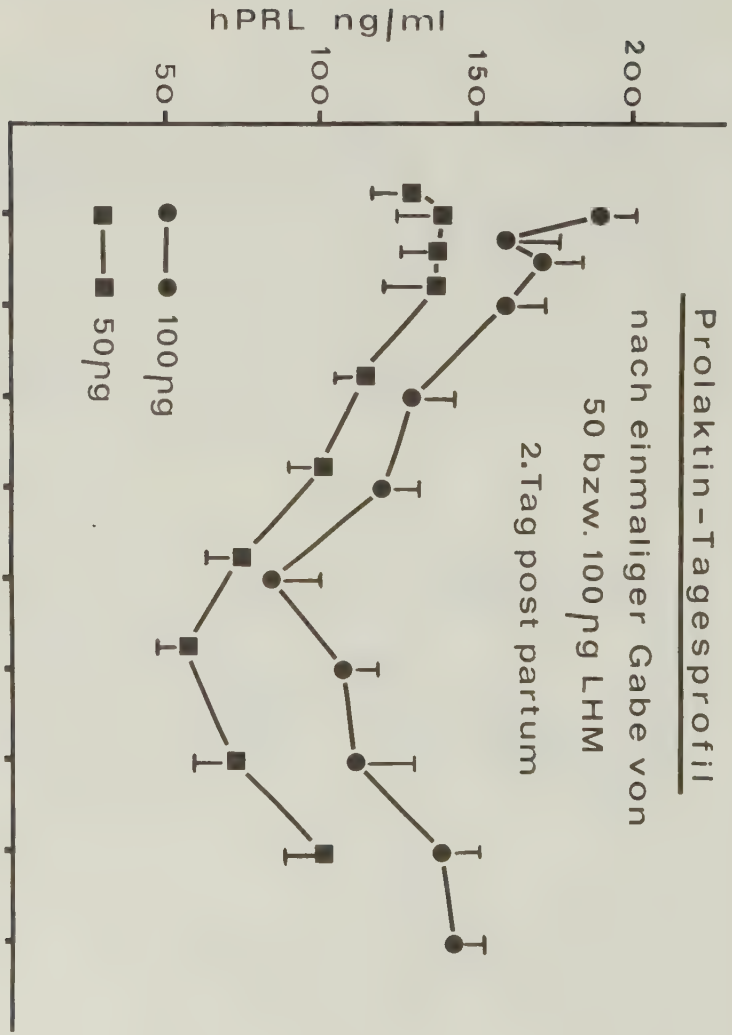
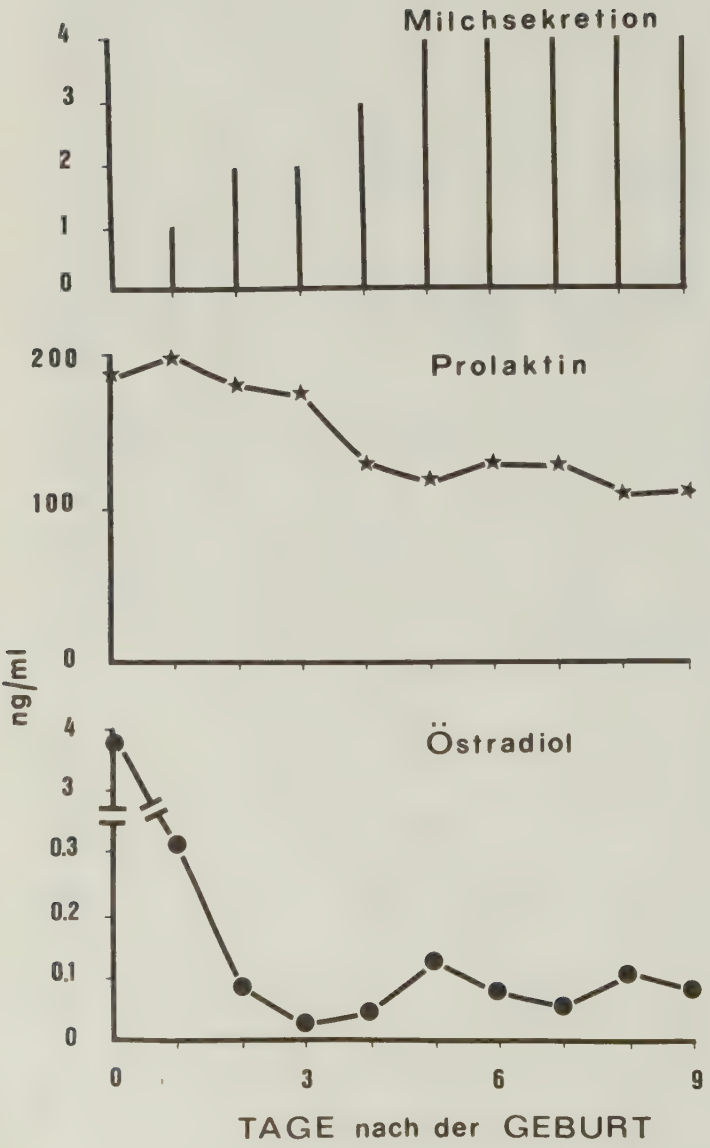

Prolaktin-Tagesprofil
nach einmaliger Gabe von
50 bzw. 100 ng LHM
2.Tag post partum
hPRL ng/ml
200
150
100
50
9
10
11
12
13
14
15
16
17
Uhr
100 ng
50 ng

Abbildung 8 (S. 62)

Gegenüberstellung des klinischen Parameters Milchsekretion mit dem Verlauf der Prolaktin- und Östradiolserumkonzentrationen über 10 Tage post partum bei einer stillenden Frau (30 Jahre alt). Auf der Abszisse sind die Tage nach der Entbindung aufgetragen, auf der Ordinate die Qualitätsgruppen der Milchsekretion bzw. die Hormonserumkonzentration in ng/ml.
Diese Säulen- bzw. Liniendiagramme zeigen die in unterschiedlichem Maße nach der Geburt sich verringernden Hormonserumspiegel: Auf der einen Seite das für die Auslösung und Aufrechterhaltung der Laktation notwendige Hypophysenhormon Prolaktin, dessen Serumwerte nur langsam abfallen (siehe Abbildung 5); auf der anderen Seite - wir bestimmten exemplarisch die Serumkonzentrationen an Östradiol - der rasche Abfall der Serumspiegel der Plazentarhormone HCG, HPL, Östrogene und Progesteron, schon innerhalb der ersten Tage post partum.

Es zeigt sich deutlich, daß die von der Plazenta gebildeten, zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft notwendigen Hormone keinen Einfluß auf die Regulation der Laktation haben.

Abbildung 8:


Milchsekretion
4
3
2
1
0
200
100
0
Prolaktin
ng/ml
4
3
0.3
0.2
0.1
0
Östradiol
0
3
6
9
TAGE nach der GEBURT

4.3. Nebenwirkungen (siehe auch 3.1.)

Während der Vergleichsstudie in der Klinik wurden die Patientinnen nach Brustbeschwerden und Beschwerden anderer Art, wie z.B. Kopfschmerzen oder Übelkeit gefragt (siehe 3.3.2.). Darüberhinaus wurden die Patientinnen aufgefordert, uns mitzuteilen, falls in den ersten Wochen nach Verlassen der Klinik Beschwerden dieser Art auftraten. Die Häufigkeit und Stärke von Brustspannung und -schmerzen wurde schon in Tabelle 2 aufgezeigt. Über die aufgetretenen Nebenwirkungen nach Applikation der verschiedenen Abstillpräparate wurden folgende Beobachtungen gemacht:

1. Nach Applikation von Ablacton wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

2. Nach Gabe von Estrovis 4000 trat in einem Fall Übelkeit am 2. Tag post partum auf.

3. Unter der Einnahme von Brom-Ergocryptin klagte eine Patientin am 1. und 2. Tag post partum über Kopfschmerzen. Bei einer anderen Patientin kam es ca. 2 Wochen nach der Entbindung zu einem Reboundmilcheinschuss mit Milchsekretion. Sie hatte gegen unseren Rat die Medikation beim Verlassen der Klinik abgesetzt.

4. Während der Einnahmezeit von Lisuridhydrogenmaleat trat in einem Fall Übelkeit am 3. und 4. Tag post partum auf. Bei zwei Patientinnen traten fleckige, leicht juckende, z.T. konfluierende Exantheme im Gesichts- und Halsbereich auf, in einem Fall (unter 75 µg LHM/die) kurzzeitig über einige Stunden am 3. Tag post partum, in dem zweiten Fall (unter 150 µg/die) zeitweilig am 2. und 3. Tag post partum. Bemerkenswert war das intermittierende bzw. kurzzeitige Auftreten der Exantheme.

5. Unter der Einnahme von Placebo traten bei einer Patientin am 6. und 7. Tag dysphorische Zustände auf.

Andere, von einigen Autoren nach der Applikation von Abstillpräparaten beobachtete Nebenwirkungen wie Virilisierungserscheinungen, pathologische Blutdruckschwankungen oder Pulsfrequenzen, Metorrhagien oder verlängerte lochia rubra, Thrombophlebitiden, Erbrechen und Schwindelanfälle haben wir nicht beobachtet.
Eine Patientin, die mit Estrovis 4000 abgestillt und sich am 6. Tag nach der Entbindung zum Stillen entschlossen hatte, berichtete uns nach Verlassen der Klinik über das Ingangkommen einer normalen Laktation.
Eine andere Patientin, die mit einer behandelten akuten Mastitis entbunden hatte, zeigte unter der Einnahme von Cb-154 keine Zeichen eines Milcheinschusses.

4.4. Statistische Berechnung

Über einen Zeitraum von 10 Tagen (Tag 0 - Tag 9) wurden die täglichen Prolaktinserumwerte der Wöchnerinnen unter dem Einfluß der verschiedenen Medikamente bestimmt. Die Blutabnahme für den Leerwert (Ausgangswert) war unmittelbar nach der Geburt (Tag 0) erfolgt, die übrigen Blutabnahmen 1 mal täglich jeweils 1 - 1 1/2 Stunden nach der ersten morgendlichen Tabletteneinnahme bzw. zum entsprechenden Zeitpunkt (Tag 1 - 9). Wir verglichen dann die Prolaktinserumkonzentrationen jedes einzelnen Tages mit dem Ausgangswert des 0. Tages.
Mit Hilfe der Statistik wollen wir die zufallsbeeinflußten Beobachtungen (PRL-Serumkonzentrationen) auf einen größeren, mathematisch reproduzierbaren Gültigkeitsbereich übertragen.
Die beobachteten Werte werden als Stichprobe aus einer Grundgesamtheit (Population) aufgefaßt, mit dem Ziel, Infomationen über die Grundgesamtheit zu gewinnen. Bei Versuchen sollen auf Grund der dabei gewonnenen Ergebnisse allgemeine Aussagen über das zugrunde liegende Modell, z.B. über die Art der Wirkung einer Behandlung (bei uns: mit Abstillpräparaten), erhalten werden.

Die gewonnenen Aussagen können nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit richtig sein (Walter, S. 7, 1975)[72]. Die aus einer Stichprobe ermittelte Kennzahl (Mittel- oder Medianwert) ist nur ein Schätzwert für die Kennzahl der Grundgesamtheit, der die Stichprobe entstammt. Das Intervall, das sowohl die aus der Stichprobe ermittelte Kennzahl, als auch den Parameter der Grundgesamtheit einschließen soll, heißt Vertrauens- oder Konfidenzbereich (confidence interval), der in seiner Größe veränderbar ist. Mit einer statistischen Sicherheit S enthält der Vertrauensbereich einer Stichprobenkennzahl den Parameter der Grundgesamtheit. Bei Untersuchungen in der Medizin wählt man häufig die statistische Sicherheit S von 95 %; in 5 % der Fälle wird damit die Behauptung, die Kennzahl der Grundgesamtheit liege im Vertrauensbereich, falsch sein ($\alpha \leqq 0{,}05$ bzw. 5 %). Diesen Wert α bezeichnet man als Irrtums- oder Überschreitungswahrscheinlichkeit (Sachs, S. 90, 1972)[54].

Die Hypothese, daß zwei Kollektive (Grundgesamtheiten) hinsichtlich eines oder mehrerer Merkmale übereinstimmen, wird Nullhypothese genannt; diese wird in der Regel aufgestellt, um verworfen zu werden, denn statistische Tests können nur Unterschiede - keine Übereinstimmungen - zwischen den verglichenen Kollektiven feststellen (Sachs, S. 91, 1972)[54].
Mit Hilfe eines Signifikanztestes wird geprüft, ob die Nullhypothese verworfen werden soll oder nicht (Sachs, S. 99, 1972)[54].

Wir stellten nun die Nullhypothese auf, daß sich die Abstillpräparate in ihrer Wirkung auf die Prolaktinserumspiegel nicht unterscheiden, und verwarfen sie, wenn sich bei einer Stichprobe ein Resultat ergab, das bei Gültigkeit der aufgestellten Nullhypothese unwahrscheinlich war; als Irrtumswahrscheinlichkeit wählten wir 5 % ($\alpha \leqq 0{,}05$).

Wir haben in unserer Vergleichsstudie 6 Stichprobengruppen: gestillt, Placebo, LHM, Cb-154, Estrovis 4000 und Ablacton. Die Stichprobenumfänge (=Zahl der mit dem gleichen Medikament behandelten Frauen) variieren zwischen 4 und 9.
Beim Vergleich von mehr als 2 Stichproben und bei Nichtkenntnis der Verteilungsform wählt man den verteilungsfreien Kruskal-Wallis-Test, der alle Grundgesamtheiten in einem einzelnen Signifikanztest zusammenfaßt (Sachs, S. 236 und 238, 1972[54]; Campbell, S. 43, 1971[6]).
Dieser Test prüft unsere Nullhypothese: die 6 Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit.
Die Testgröße H wird nach der Formel

$$H = \frac{12}{n\,(n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - 3\,(n+1)$$

berechnet.

k = Gesamtzahl der Stichproben (Grundgesamtheiten)

$n = \sum_{i=1}^{k} n_i$ n_i Gesamtzahl der Beobachtungen (Einzelmeßwerte) der täglichen Stichproben

R_i^2 = Quadrat der Rangsummen

Die n Einzelwerte werden der Größe nach geordnet und mit Rängen versehen (Sachs, S. 238, 1972[54] und Campbell, S. 44 f., 1971[6]).
Unter der Nullhypothese ist H χ^2-verteilt mit k-1 Freiheitsgraden für $k \geq 4$ und $n \geq 5$. Die Nullhypothese wird abgelehnt, sobald $H > \chi^2$ (Sachs, S. 238, 1972)[54].
In unserem Fall beträgt der entsprechende Wert (für 5 Freiheitsgrade und 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit) H = 11,07 (Sachs, Tabelle 28, S. 112, 1972)[54].

Ergebnis: Im Vergleich der Stichproben der einzelnen Tage 1 - 9 mit den Stichproben des Tages 0 konnte die Nullhy-

pothese für den 2. und 3. Tag abgelehnt werden ($H > 11{,}07$). (Auf einen zusätzlichen Test, der aussagt, welche Stichproben sich unterscheiden (Test von Conover), wurde auf Grund der Übersichtlichkeit der jeweiligen geordneten Tageswerte verzichtet).
Es zeigt sich deutlich, daß Cb-154 nicht nur am 2. und 3. Tag - wo der Unterschied signifikant ist - sondern auch an den übrigen Tagen die Prolaktinserumkonzentrationen (im Vergleich zum Tag 0) stärker senkt als die übrigen Präparate. Außerdem zeigt sich, daß durch den Einfluß der Sexualsteroide - am deutlichsten am 5. Tag - die höchsten Prolaktinserumwerte unter den 6 Gruppen auftreten.
Insgesamt läßt sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse der statistischen Berechnung mit dem durch die graphische Darstellung (Abbildung 5) aufgezeigten Verlauf der Prolaktinserumkonzentrationen über 8 Tage feststellen.

Die Durchführung des Kruskal-Wallis-Testes erfolgte mit Hilfe des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation des FB 1 der FU.

5. DISKUSSION

5.1. Klinik der Laktationshemmung

Im Rahmen unserer Vergleichsstudie konnten wir den größten klinischen Abstillerfolg durch das Präparat 2-Br-α-Ergocryptin (in 89 % der Fälle) erzielen. Bei den Sexualsteroiden Ablacton und Estrovis 4000 erzielten wir eine erfolgreiche Laktationshemmung in 60 %, bei Lisuridhydrogenmaleat in 10 % und bei Placebo in 20 % der Fälle.
Wir akzeptierten als "Abstillerfolg" bzw. "erfolgreicher Laktationshemmung" neben Symptomlosigkeit auch kurzzeitiges Auftreten von leichtem Spannungsgefühl in der Brust, verbunden mit Sekretion von einigen Tropfen über maximal 1 - 2 Tage (siehe 4.2.).
Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren, die die gleichen Dosierungen und gleiche oder vergleichbare Erfolgskriterien für ihre Untersuchungsergebnisse angewendet haben, können wir z.T. annähernde Übereinstimmung feststellen. So erzielte Wossidlo (S. 53,1974)[74] für Ablacton und Estrovis 4000 in ca. 60 % der Fälle einen Abstillerfolg.
Nach Gabe von Estrovis 4000 konnte Hepp (1972)[27] in 64 % der Fälle einen "sehr guten" bzw. "guten" Erfolg des Abstillens erreichen. In einer Doppelblindstudie untersuchte Hepp dann Ablacton und Estrovis 4000 auf ihre klinische Wirksamkeit zur Hemmung der Laktation. Er konnte in der primären Abstillwirkung eine geringe Überlegenheit des Estrovis 4000 (ca. 70 % Abstillerfolg) gegenüber dem Ablacton (ca. 60 %) erkennen (Hepp, S. 475, 1972)[27].

Über eine größere Erfolgsrate, als wir erzielt haben, berichtet Scholz (1967)[58]; durch Applikation von Ablacton bis 15 min. nach der Geburt blieb für fast alle Frauen ein Milcheinschuß aus. Slunsky (1972)[64] erzielte mit Ablacton sogar einen Abstillerfolg in 90 % der Fälle. Bei dem primären Abstillen mit einer Tablette Estrovis 4000

wurde von Scholz (1971)[59] in ca. 90 % der Fälle ein Abstillerfolg verzeichnet.
Auch Frerich (1972)[19] konnte bei der Laktationshemmung mit Estrovis 4000 in ca. 90 % der Fälle einen "sehr guten" bzw. "guten" Erfolg erzielen.
Hüther und Teicher (1971)[30] berichten bei einer Behandlung von 555 Wöchnerinnen mit Estrovis 4000 von einer Gesamterfolgsquote von über 90 %.
Der von diesen Autoren erreichte hohe Prozentsatz von "erfolgreicher Laktationshemmung", d.h. "sehr gutem" bzw. "gutem" Abstillerfolg, bei der Behandlung mit Ablacton bzw. Estrovis 4000, bedeutet eine deutliche Differenz zu den Ergebnissen der oben zitierten Autoren und auch zu unseren Ergebnissen. Konzentrationsunterschiede in der Medikation (1 Citole Ablacton bzw. 4 mg Quinestrol) haben nicht bestanden; auch der Applikationszeitpunkt wurde von allen Autoren gleich gewählt, d.h. für Ablacton bis 15 min. nach der Geburt und für Estrovis 4000 innerhalb von 4 - 6 Stunden post partum.
Die unterschiedlichen Erfolgsquoten lassen auf eine unterschiedlich strenge Auslegung der Kriterien zur Beurteilung des Abstillerfolges schließen. Auch werden die in unterschiedlichem Maße angewendeten pflegerischen Zusatzmaßnahmen wie Ruhigstellung der Mammae oder Reduktion der Flüssigkeitszufuhr die Ergebnisse beeinflußt haben.
Firth (1969)[14] stellte bei Patienten unter Quinestrolbehandlung eine mit höherem Körpergewicht korrelierende niedrigere Erfolgsrate beim Abstillen fest; hohe Fettquantität könne zu vermehrter Einlagerung von Quinestrol in das Fettgewebe führen und somit die Laktationshemmung negativ beeinflussen.
Die von Gillibrand (1968)[22] gefundene niedrige Erfolgsquote von ca. 20 % beim Abstillen mit Estrovis 4000 wird vom Autor selbst nicht diskutiert und läßt sich auch nicht erklären.

Unsere guten klinischen Erfahrungen beim Abstillen mit 2-Br-α-Ergocryptin (ca. 90 % erfolgreiche Laktationshemmung) bestätigen die Berichte anderer Autoren. Del Pozo erreichte mit 5 - 7,5 mg/die Cb-154 über 10 Tage post partum, neben der Senkung der erhöhten Prolaktinserumkonzentration auf Nichtschwangerenwerte, eine vollständige Hemmung des Milcheinschusses und der Milchsekretion (del Pozo 1972[46], siehe auch S. 24).
Auch Varga erzielte hinsichtlich Milchsekretion und Milcheinschuß post partum in der täglichen 5- bzw. 7,5 mg-Dosierung über 14 Tage gute Wirksamkeit von Cb-154, d.h. ca. 90 % Abstillerfolg (Varga 1974)[70].
Rolland bestätigte in einer Studie bei Wöchnerinnen die starke inhibitorische Wirkung des Bromergycyptins auf die Prolaktinsekretion der Hypophyse, verbunden mit vollständiger Laktationshemmung (Rolland, 1975)[52].

Die klinische Überlegenheit des Cb-154 bei der Laktationshemmung gegenüber herkömmlichen Präparaten dürfte trotz der guten klinischen Erfahrungen einiger Autoren beim Abstillen mit Sexualhormonpräparaten nicht mehr bestritten werden.

Bei Tierversuchen wurde 1974 Lisuridhydrogenmaleat erfolgreich zur Laktationshemmung und Senkung der Prolaktinserumkonzentrationen angewendet (Gräf 1974)[23].
Jedoch die 1974 von Stribrny bei Frauen im Wochenbett durchgeführten klinischen Untersuchungen, die auf eine laktationshemmende Wirkung von LHM in einer Dosierung von 75 µg/die hinweisen (Stribrny 1973)[67], konnten auf Grund unserer Untersuchungen nicht bestätigt werden; in der von uns durchgeführten Doppelblindstudie unterschied sich LHM in der Dosierung von 75 µg/die sowohl in der klinischen Wirksamkeit auf die Laktation, als auch im Einfluß auf die Prolaktinserumwerte nicht von Placebo. Es bleibt jedoch offen, ob Lysenyl in höherer Dosierung klinische Wirksamkeit auf die Laktation besitzt (siehe auch 5.2.).

5.2. Laktationshemmung und Prolaktinserumkonzentration

Die radioimmunologisch - in Anlehnung an einen von Schmidt-Gollwitzer und Saxena durchgeführten Radioimmunoassay - von uns bestimmten Prolaktinserumkonzentrationen der mittels verschiedener Präparate abstillenden Frauen verglichen wir mit der klinischen Wirksamkeit dieser Medikamente auf die Laktation (siehe 4.2.).

Die von einigen Autoren, z.B. 1972 von Friesen (zit. nach Vorherr, S. 75, 1974)[71] bei Schwangeren gefundenen Prolaktinserumkonzentrationen, die bis zum Ende der Gravidität auf das über zehnfache gegenüber den Werten nichtschwangerer Frauen ansteigen, konnten von uns bestätigt werden. Die Mittelwerte der Prolaktinserumspiegel aller von uns untersuchten Vergleichskollektive lagen unmittelbar nach der Entbindung zwischen 100 und 180 ng/ml. Bei den Wöchnerinnen, die ihr Kind stillten, veränderten sich in dem Beobachtungszeitraum von 10 Tagen die Prolaktinserumkonzentrationen nur wenig. Darin wird die Notwendigkeit der Prolaktinsynthese durch die Hypophyse für die Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen Milchproduktion deutlich.
Im Gegensatz dazu erfolgte bei den nichtstillenden Frauen unter dem Einfluß der Abstillpräparate ein kontinuierlicher Abfall der Prolaktinserumspiegel, der allerdings im Falle der Sexualhormongabe um einige Tage verzögert wurde. Am 8. Tag post partum betrugen die Durchschnittswerte der Prolaktinserumkonzentrationen bei den Nichtstillenden - wiederum mit Ausnahme von Estrovis 4000 - nur noch ca. 50 ng/ml oder weniger.

Die scheinbar paradoxen Wirkungsmechanismen der Sexualhormonpräparate - auf der einen Seite Erhöhung der Prolaktinserumspiegel, auf der anderen Seite Hemmung der Milchsekretion - ist heute geklärt: Die Sexualhormone (in bestimmter Konzentration) stimulieren die Prolaktinsynthese in den "Schwangerschaftszellen" der Adenhypophyse, wodurch sich die basalen peripheren PRL-Konzentrationen erhöhen; anderer-

seits blockieren sie die Wirkung des Prolaktins auf die Alveolarzellen der Brustdrüse (Tyson, 1975[68], Rjosk, 1976[49]).

Durch die Gabe von Ablacton oder Estrovis wird somit der durch die Ausstoßung der Placenta bedinge Abfall der Sexualsteroidserumkonzentration ausgeglichen und das Einsetzen der Laktation - ähnlich wie in der Schwangerschaft - verhindert. In unseren Fällen werden diese Zusammenhänge bei den Frauen deutlich, die Estrovis 4000 erhalten haben: Bis zum 6. postpartalen Tag sind die Prolaktinserumkonzentrationen eindeutig erhöht. Unter der Ablactonbehandlung entsprechen die Prolaktinserumkonzentrationen in den ersten 5 Tagen post partum den Werten der stillenden Frauen. Nach dem 5. - 6. Tag fallen bei beiden Sexualhormonen die Prolaktinserumspiegel ab. Diese Tatsache dürfte mit der Pharmakokinetik dieser Substanzen zusammenhängen.
Der stärkere Abfall der Prolaktinserumkonzentrationen unter dem Einfluß des Ablacton gegenüber dem Estrovis 4000 kann möglicherweise auch durch einen Suppressionseffekt des im Ablacton enthaltenen Androgen- und bzw. oder Gestagenanteils bedingt sein.

Der klinische Abstillerfolg bei der Laktationshemmung mit Sexualhormonen, den wir in 60 % der Fälle erreichten, wird doch deutlich übertroffen von der klinischen Wirksamkeit des 2-Br-α-Ergocryptin, mit dem wir in ca. 90 % der Fälle eine erfolgreiche Laktationshemmung erzielen konnten. Die klinische Wirksamkeit des Cb-154 beim Abstillen läuft parallel mit einer Suppression der Prolaktinsekretion; durch die schnelle Senkung der Prolaktinserumkonzentrationen eignet sich Brom-Ergocryptin besonders gut zum Abstillen.

Bei den von uns untersuchten Wöchnerinnen wurde der gute therapeutische Effekt dieser Substanz deutlich. Bereits am 3. postpartalen Tag fanden wir Prolaktinserumkonzentrationen, die den Werten nichtschwangerer Frauen entsprechen (20 ng/ml). Deutliche Zeichen von Milchein-

schuß, verbunden mit Milchsekretion fanden wir bei Frauen unter Cb-154 nur am 1. und 2. Tag postpartum; bei dieser sehr frühzeitig einsetzenden Laktation konnte Cb-154 pharmakologisch wahrscheinlich noch nicht voll wirksam werden.
Unsere Ergebnisse bestätigen die zuerst von del Pozo[46] und später auch von anderen Autoren (Varga 1974[70], Rolland 1975[52] und Rjosk 1976[49]) gemachten Erfahrungen beim Abstillen mit Cb-154.

Lisuridhydrogenmaleat hat in den von uns getesteten Dosen von 75 µg bzw. 150 µg/die offenbar keinen Einfluß auf die hypophysäre Prolaktinsekretion. In beiden Versuchsgruppen haben wir annähernd die gleichen Prolaktinserumkonzentrationen wie bei den Placebovergleichsfrauen gefunden. Ähnlich waren auch die klinischen Ergebnisse des Abstillens bei den LHM- und Placebogruppen. Der noch relativ günstig erscheinende Abstillerfolg von 10 bzw. 20 % muß auf die pflegerischen Maßnahmen zurückgeführt werden, die im Falle des schmerzhaften Einschießens der Milch durchgeführt wurden.
Auf Grund der erfolgreichen Tierversuche (siehe 2.) muß jedoch gesagt werden, daß die von uns (und auch von Stribrny) verwendeten niedrigen Dosierungen von LHM beim Menschen noch nicht ausreichen, um eine Senkung der Prolaktinserumkonzentrationen, wie sie durch Bromergocryptin erzielt wird, zu bewirken. Es werden z.Z. höhere, beim Menschen applizierbare Dosen geprüft.
Der Einfluß höherer Dosierungen von LHM auf die postpartale Prolaktinserumkonzentration und damit auf die Laktation bleibt vorerst abzuwarten.

Die nach einmaliger Applikation von 50 bzw. 100 µg LHM durchgeführte Bestimmung des Verlaufs der Prolaktinserumkonzentrationen über ca. 8 Stunden (9 - 17 Uhr) läßt einen möglichen Einfluß des LHM auf die Senkung der Prolaktinkonzentrationen auf die Hälfte der jeweiligen Ausgangswerte nach 4 - 5 Stunden erkennen. Die kurze Halb-

wertzeit von PRL, von Schmidt-Gollwitzer und Saxena (1975)[56] mit 14 min. angegeben, läßt eine Aussage über die Stärke der Prolaktinsekretion der Hypophyse durch Messung der Serumwerte zu.
Die Durchführung von ähnlichen Zeitstudien mit höheren als von uns verwendeten Dosierungen könnte weiteren Aufschluß über prolaktinantagonistische Wirkung des Lisuridhydrogenmaleats bringen.
Die entscheidende Rolle des Prolaktins zur Induktion und Aufrechterhaltung der Laktation - die schon morphologisch deutlich wird durch die Grössenzunahme der Hypophyse im Laufe der Schwangerschaft durch Hypertrophie der Prolaktinzellen - wird unterstrichen durch den raschen Abfall der Konzentrationen derjenigen Hormone, die die Schwangerschaft aufrechterhalten haben; das konnten wir an einem Beispiel durch Bestimmung der rasch abfallenden Östradiol - und den langsam (bzw. nicht) abfallenden Prolaktinserumkonzentrationen bei einer stillenden Wöchnerin aufzeigen.

5.3. Nebenwirkungen

Wir können eine gute Verträglichkeit aller bei der Vergleichsstudie verwendeten Präparate feststellen. Wir haben täglich geprüft, ob die von den Herstellerfirmen der Abstillpräparate und von einigen Autoren beschriebenen Nebenwirkungen bei unseren Patientinnen entweder im Wochenbett oder nach Verlassen der Klinik auftraten.
Unter der Behandlung mit Ablacton wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Über die von Closs (1972)[9] geschilderten verlängerten lochia rubra können wir keine Aussage treffen. Der von einigen Autoren geäußerte Einwand, Androgengaben könnten bei Frauen zu einer Virilisierung führen (Vorherr, S. 207, 1974)[71], konnte bei unseren Patientinnen nicht bestätigt werden.

Nach Gabe von Estrovis 4000 trat bei einer Patientin kurzzeitig Übelkeit auf. Die von Frerich (1972)[19] beschriebenen gastrointestinalen Beschwerden und Kopfschmerzen konnten wir nicht beobachten.

Die Diskussion über das Risiko der Thromboembolie unter der Gabe von Östrogenpräparaten ist noch nicht abgeschlossen. So fand Daniel (1969 [11] und 1967[12]) bei mehrfachgebärenden Frauen von über 25 Jahren unter dem Einfluß des Abstillpräparates Diäthylstilböstrol ein signifikant höheres Vorkommen von thromboembolischen Erkrankungen gegenüber stillenden Frauen. Auch Jeffcoate (1968)[33] räumt ein, daß neben fortgeschrittenem Alter und operativer Geburt Östrogene zur Laktationshemmung ein zusätzlicher Risikofaktor für Thromboembolien sind. Dagegen fand Gunther (1968)[24] in seinen Studien zur Laktationshemmung keinen meßbaren Effekt von Östrogenen auf die Thromboserate. Auch in unseren mit Sexualhormonen behandelten Gruppen sind keine Thrombophlebitiden aufgetreten.
Auch über Metorrhagien ist uns von den Patientinnen keine Mitteilung gemacht worden.
Unter der Einnahme von Brom-Ergocryptin klagte eine Patientin während 2 Tagen über Kopfschmerzen. Starke Blutdruck- und Pulsfrequenzschwankungen oder gastrointestinale Beschwerden, die von Varga - bei 7,5 mg/die - beschrieben wurden (1974)[70], konnten wir in dieser Gruppe nicht feststellen. In einem Fall kam es durch frühzeitiges Absetzen des Cb-154 zu einem Reboundmilcheinschuß; damit konnten wir das von Varga beschriebene, nach nur 7 Tage dauernder Behandlung aufgetretene Phänomen bestätigen.
Unter der Einnahme von Lisuridhydrogenmaleat klagte eine Patientin an zwei Tagen über Übelkeit. Bemerkenswert war bei zwei anderen Frauen dieser Gruppe das Auftreten von Exanthemen im Gesichts- und Halsbereich; diese Erschei-

nungen gingen noch während des Behandlungszeitraumes mit LHM wieder zurück. Weder im Prospekt des tschechischen Herstellers dieses Präparates, noch in der Arbeit von Stribrny finden sich Hinweise auf Nebenwirkungen dieser Art. LHM wurde in der CSSR sogar erfolgreich bei der Behandlung allergischer Krankheiten verwendet (SPOFA)[66]; es könnte sich bei uns um ein zufälliges Auftreten dieser Erscheinungen - uns unbekannter Genese - in dieser Gruppe handeln.

5.4. Klinische Empfehlung

Als Ergebnis unserer Vergleichsstudie können wir bei der postpartalen Laktationshemmung eine deutliche Überlegenheit des 2-Br-α-Ergocryptins gegenüber den anderen von uns untersuchten Präparaten feststellen. Cb-154 bewirkt eine starke und anhaltende Senkung der Prolaktinserumkonzentrationen; der Unterschied dieser Wirkung ist signifikant gegenüber den anderen Präparaten. Darin wird der gute therapeutsiche Effekt dieser Substanz deutlich. Ein Nachteil besteht in der täglichen Einnahme des Medikaments über 10 - 14 Tage.
Ablacton und Estrovis 4000 haben zwar in der Mehrzahl der Fälle eine gute Abstillwirkung, können aber nicht die Prolaktinsekretion der Hypophyse hemmen. Die Applikation der Sexualhormone ist jedoch durch die, in den meisten Fällen einmalige, Verabreichung einfach.
Lisuridhydrogenmaleat zeigt in der von uns verwendeten Dosierung praktisch keine laktationshemmende Wirkung; die weitere Erprobung dieser Substanz in höheren Dosierungen bleibt vorerst abzuwarten.
Gravierende Nebenwirkungen wurden bei keinem der verwendeten Präparate beobachtet. Zusätzliche pflegerische Maßnahmen sind bei der Verwendung von LHM in der niedrigen Dosierung immer, bei Applikation der anderen Präparate nur gelegentlich notwendig.

Nach Abschluß der - schon seit Jahren durchgeführten - klinischen Prüfung wird Cb-154, bei entsprechender Wirtschaftlichkeit, die bisher gebräuchlichen Hormonpräparate als bisher bestes Mittel zur medikamentösen Laktationshemmung ablösen können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die post partum nur langsam sich verringernde Prolaktinsekretion der Hypophyse - sichtbar durch die langsam abfallende Prolaktinserumkonzentration - und der rasche Abfall der Sexualsteroidhormone bewirken entscheidend die Auslösung und Aufrechterhaltung der Laktation.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Sexualhormonpräparate Ablacton und Estrovis 4000, außerdem 2-Br-α-Ergocryptin (Cb-154) und Lisuridhydrogenmaleat (Lysenyl) in ihrer Wirksamkeit sowohl zur Unterdrückung der Laktation, als auch auf die Prolaktinsekretion der Hypophyse untersucht; dabei wurde LHM in einer Doppelblindstudie gegen Placebo geprüft. An dieser Vergleichsstudie nahmen 40 Wöchnerinnen teil. Normal stillende Frauen dienten als Vergleichskollektiv.
In den ersten 10 Tagen post partum wurden radioimmunologisch - in Anlehnung an einen von Schmidt-Gollwitzer und Saxena entwickelten Radioimmunoassay - die täglichen Prolaktinserumkonzentrationen gemessen.
Als klinische Beurteilung der Laktationshemmung im Wochenbett wurden die Parameter Stärke des Milcheinschusses, der Milchsekretion und der Brustschmerzen (Mastodynie) herangezogen. Nebenwirkungen der Präparate und eventuelle zusätzliche pflegerische Maßnahmen wurden ebenfalls täglich überprüft.
Zusätzlich wurden bei Wöchnerinnen - in einer 8-stündigen Zeitstudie - die Prolaktinserumspiegel nach einmaliger Gabe verschiedener Dosierungen LHM gemessen, außerdem die Östradiolserumkonzentrationen einer stillenden Frau über 10 Tage.
Einen sehr guten bzw. guten Abstillerfolg konnten wir bei Cb-154 in ca. 90 %, bei Ablacton und Estrovis 4000 in je 60 % und bei LHM in 10 % der Fälle erzielen.

Die Prolaktinserumkonzentrationen lagen post partum zwischen 100 und 180 ng/ml. In den ersten 10 Tagen post partum nahmen die Prolaktinserumspiegel der stillenden Frauen nur geringfügig ab. Durch die Einnahme von Cb-154 wurden innerhalb von 2 Tagen Prolaktinserumwerte von Nichtschwangeren erreicht. In den ersten 5 Tagen post partum bewirkte Ablacton ein Nichtabfallen, Estrovis 4000 sogar eine deutliche Erhöhung der Prolaktinserumspiegel gegenüber den Ausgangswerten, danach fielen die Werte bei beiden Präparaten deutlich ab. Die Prolaktinserumkonzentrationen unter dem Einfluß von LHM - in den von uns geprüften niedrigen Dosierungen - unterscheiden sich nicht von denen der Placebogruppe.

Die besten Ergebnisse bei der Laktationshemmung wurden eindeutig mit Cb-154 erzielt. Die Wirkung dieser Substanz auf die Prolaktinserumkonzentration ist signifikant größer als die der anderen Präparate; das konnten wir mittels des Kruskal-Wallis-Testes statistisch untermauern.

Ablacton und Estrovis 4000 zeigten in den meisten Fällen eine gute Abstillwirkung. Die Wirkung von LHM auf die Laktation in höheren als von uns geprüften Dosierungen bleibt abzuwarten.

Gravierende Nebenwirkungen konnten wir bei den von uns verwendeten Präparaten nicht feststellen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Bitte zur Beachtung: Bei den - meist mehrfachen - Zitaten aus Monographien erfolgte die Seitenangabe zusammen mit dem Literaturstellenhinweis im Text der Arbeit.

1) AUSKOVA, M., REZABEK, K., ZIKÂN, V., SEMONSKY, M.:
Suppression of Lactation in Rats with Lysenyl R SPOFA
Endokrinologia Experimentalis, Vol.8,51f.,1974

2) BECKMANN Fa.: Einführung in die RIA-Technik
4 f., 1975

3) BERNHAGEN, C.: Radioimmunologische Bestimmungen - eine neue Meßtechnik
Beckmann - Report 1, 3 f., 1973

4) BOTELLA-LLUSIA, J.: Endocrinology of women
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1973

5) BRYANT, G.D., SILER, T. M., GREENWOOD, F. C., PASTEELS,J.L., ROBYN, C. and HUBINONT, P. O.:
Radioimmunoassay of a Human Pituitary Prolactin in Plasma
Hormones 2: 139 - 152, 1971

6) CAMPBELL, R. C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971

7) CHIODINI, P. G., LUIZZI, A., BOTELLA, L., OPPIZZI, F., MULLER, E. E., and SILVESTRINI, F.:
Stable Reduction of Plasma Growth Hormone Levels During Chronic Administration of Cb-154 in Acromegalic Patients
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, Nr. 4, 705 f., 1975

8) CLEMENS, J.A., SMALSTIEG, E.B., and SHAAR, C.J.:
Inhibition of Prolaktin-Secretion
by Lergotrile Mesylate: Mechanism of Action
Acta Endocrinologica 79, 230 - 237, 1975

9) CLOSS, H.-P., SCHWENZEL, W., STICHERLING, C., und
BRUNNER, E.: Zur Frage eventueller Blutungsanomalien als Folge hormonaler Laktationshemmung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 322-327, 1972

10) COWIE,A.T., DAVIES, R.V., STOCKELL HARTREE,A., FORSYTH,J.,
Mc. NEILLY, A.S., L'HERMITE, M. et al:
Prolactin
Proc. roy. Soc. Med., Vol. 66, 861 f., 1973

11) DANIEL, D.G.: Estrogens and puerperal thromboembolism
Am. Heart J., 78, Nr. 5, 720 f., 1969

12) DANIEL, D.G., CAMPBELL, H., and TURNBULL, A.C.:
Puerperal Thromboembolism and Suppression of Lactation
The Lancet, 287 f., August 1967

13) EASTMAN and HELLMAN: Suppression of Lactation
Williams Obstetrics, Appleton-Century Crofts,
New York, 1966

14) FIRTH, P.S.: Inhibition of Lactation
Brit. Med. J., 1, 254 f., 1969

15) FINKE, L.: Das Stillen im Wochenbett
Med. Klin. 59, Nr. 2, 81 f., 1964

16) FLOREK, E.: Untersuchungen zur hormonellen Abstillung
Praxis 55, Nr. 41, 1169 f., 1966

17) FORSYTH, I.A. and Edwards, C.R.W.: Human Prolactin,
its Isolation, Assay and Clinical Applications
Clinical Endocrinology 1, 293 f., 1972

18) FOUKAS, M.: Über die laktationshemmende Wirkung des Pyridoxins
Zbl. Gynäk. 95, 1433 f., 1973

19) FRERICH, W., GHADRI, K.: Klinische Erfahrungen beim Abstillen mit Estrovis 4000
Med. Welt 23, Heft 20, 768 f., 1972

20) FRIESEN, H.,and HWANG, P.: Human Prolactin
Am. Rev. Med. 24, 251 f., 1973

21) FRIESEN, H.: Human Prolactin in Clinical Endorinology
Metablism 22, No. 8, 1039 f., 1973

22) GILLIBRAND, P.N.: Inhibition of Lactation with Combined Oestrogen and Progesteron
Brit. med. J. 4, S. 769, 1968

23) GRAEF, K.-J., NEUMANN, F., HOROWSKI, R.: Effect of the derivative lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats
Schering AG, Berlin, 1 - 18, 1974

24) GUNTHER, M.: Oestrogens and Puerperal Thrombosis
Brit. Med. J. 4, S. 769, 1968

25) HALFPAP, E., FARIDANI, S.: Zum Abstillen mit Hygroton
Zbl. Gynäkol, Heft 6, 190 f., 1963

26) v. HARNACK, G.-A.: Kinderheilkunde
Springer Verlag Berlin, Heidelberg,New York,1971

27) HEPP, H., ELLRINGMANN, R.: Hemmung der Laktation mit Estrovis 4000 und Ablacton
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 471 f., 1972

28) HO, S.: Central Actions of Oestrogenic Hormones
Congress Report Schering, S. 14, Oktober 1974

29) HORROBIN, D.F.: Prolactin 1974
Medical and Technical Publishing Co. Ltd.
Lancaster, 1974

30) HÜTHER, K.J., TEICHER, H.: Hemmung und Unterdrückung der Laktation mit Estrovis 4000
Med. Klin. 66, Nr. 10, 357 f., 1971

31) HWANG, P., GUYDA, H., FRIESEN, H.: A Radioimmunoassay for Human Prolactin
Proc. Nat.Acad.Sci. USA, Vol. 68, No. 8, 1902 f., 1971

32) JACOBS, L.S., MARIZ, J.K., and DAUGHADAY, W.H.: A Mixed Heterologous Radioimmunoassay for Human Prolactin
J. Clin. Endocrin. Metab. 34, Nr. 3, 484 f., 1972

33) JEFFCOATE, T.N.A., MILLER, J., ROOS, R.F., and TINDALL, V.R.: Puerperal Thromboembolism in Relation to the Inhibition of Lactation by Oestrogen Therapy
Brit. med. J. 4, 19 f., 1968

34) JOSIMOVICH, J.B.: Lactogenic Hormones, Fetal Nutrition and Lactation
John Wiley and Sons, New York, 1974

35) ZILLIACUS, H., SIENER H.: Physiologie und Pathologie der Laktation
in: Gynäkologie und Geburtshilfe (Käser et al.) Band 2, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1967

36) KAISER, R., REGENSBURGER, E.: Erfahrungen mit kombinierten Ovarialhormonen zur Laktationsverhinderung
Münch. Med. Wschr. Nr. 40, 2030 f., 1952

37) KALIR, R., DAVID, M.P., and KRAICER, P.F.:
Clomiphene citrate in suppression of puerperal lactation
Am. J. of Obstetr. and Gyn. 122, Nr. 5, 570 f., 1975

38) LORAINE, J.A., BELL, E.T.: Hormone Assays and their clinical application
E. u. S. Livingstone, Edinburgh and London, 1971

39) MARKIN, K.E., WOLST, M.D.: A comparative controlled study of hormones used in the prevention of postpartum breast engorgement and lactation
Am. J. Obst. and Gyn. Vol. 80, No. 1, 128 f., 1960

40) MARTIUS, G.: Lehrbuch der Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974

41) MISCHEL: Die Physiologie und Pathologie der Laktation in: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Schwalm/Döderlein), Band III, Verlag Urban + Schwarzenberg, 1965

42) NOEL, G.L., SUH, H.K., and FRANTZ, A.G.: Prolactin Release During Nursing and Breast Stimulation in Postpartum and Nonpostpartum Subjects
J. Clin. Endocr. Metab. 38, Nr. 3, 413 f., 1974

43) OHNSORGE, H.: Radioimmunoassay
BF-Vertriebs-GmbH für Meßtechnik, 1-30, 1974

44) PACHALY, J., SCHMIDT-GOLLWITZER, M.: Radioimmunoassay-Paket für die Universitätsfrauenklinik Charlotten-burg der Freien Universität Berlin, 1 f., Januar 1974

45) PASTEELS, J.L., ROBYN, C. (Editors): Human Prolactin
Excerpta Medica Amsterdam
American Elsevier Publishing Company,
Inc. New York, 1973

46) del POZO, E., BRUN del RE, R., VARGA, L., and FRIESEN, H.:
The Inhibition of Prolactin Secretion
in Man by Cb-154
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 768 f., 1972

47) del POZO, E., VARGA, L., WYSS, H., TOLIS, G., FRIESEN, H.,
WENNER, R., VETTER, L., and UETTEWILER, A.:
Clinical and Hormonal Response to Bromocriptin
in the Galactorrhea Syndromes
J. Clin. Endocrin. Metab. 39, No.1, 18 f., 1974

48) PSCHYREMBEL, W.: Praktische Geburtshilfe
Walter de Gruyter Verlag Berlin, 1973

49) RJOSK, H.K.: Zur klinischen Bedeutung von Prolaktin
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 62 f., 1976

50) ROGOL, A.D., and ROSEN, S.W.: Prolactin of Apparent
Large Molekular Size
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 714 f., 1974

51) ROLAND, M., VEPROVSKY, E., and LINHART, W.:
The Use of Various Endocrine Preparations
in the Suppression of Lactation
Am. J. Obst. Gynec.70, No5, 1004 f., 1955

52) ROLLAND, R., LEQUIN, R.M., SCHELLEKENS, L.A., and
de JONG, F.H.: The Role of Prolactin in the
Restoration of Ovarian Function during
the Early Post-Partum Period in the
Human Female
Clinical Endocrinology 4, Nr. 1, 15 f., 1975

53) ROSENBERG, H., POTS, P.: Vergleichende Untersuchungen über den laktationshemmenden Effekt der Sexualhormone und das Paraoxy-propiophenons
Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 158, 104 f., 1962

54) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

55) SCHMIDT-GOLLWITZER, M., and SAXENA, B.: Human Prolactin
Cornell University Medical College, New York 1974

56) SCHMIDT-GOLLWITZER, M., and SAXENA, B.: Radioimmunoassay of Human Prolactin
Acta Endocrinologica 80, 262 f., 1975

57) SCHOLZ, H.: Indikationen, Methodik und Ergebnisse des Abstillens an der Frauenklinik-Neukölln
Geburtsh. und Frauenheilk. Heft 6, 565 f., 1961

58) SCHOLZ, H.: Indikationen, Methodik und Ergebnisse der hormonalen Laktationshemmung und -unterdrükkung
Med. Welt Nr. 27, 1617 f., 1967

59) SCHOLZ, H.: Therapeutische Inhibition und Suppression der Laktation mit Quinestrol
Med. Welt 22, Heft 5, 192 f., 1971

60) SCHREIBER, M.: Untersuchungen über die Häufigkeit des Stillens und die Gründe für das Abstillen
Med. Welt Nr. 6, 299 f., 1965

61) SCHULZ, K.-D.: Übersicht: Prolaktin im Organismus der Frau
Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 475 f., 1974

62) SHATTOCK, M., STEPHENS, J.H.: Duration of Breast-Feeding
The Lancet, 113 f., Januar 1975

63) SINHA, N. SELBY, F.W., LEWIS, U.J., and VANDERLAAN, W.P.: A Homologous Radioimmunoassay for Human Prolactin
J. Clin. Endocrin. Metab. 36, Nr. 3, 509 f., 1973

64) SLUNSKY, R., MÜLLAUER, A.: Zum Abstillen mit einer Injektion Ablacton Schering
Zbl. Gynäk. 94, 596 f., 1972

65) SÖNKSEN, P.H.: (Scientific Editor) Radioimmunoassay and Saturation Analysis
British Medical Bulletin 30, Nr. 1, 1 f., 1974

66) Fa. SPOFA: Lysenyl - Antiserotoninicum (Prospekt)
1 - 14, 1973

67) STRIBRNY, J., HAJEK, Z., PAPEZ, L., BURDOVA, M., FILIPOVICOVA, M., and REZABEK, K.:
The Effect of Lysenyl on Lactation during the Puerperium
Cs. Gynekologie 38/9/688 f., 1973 (eingl. Übersetzung)

68) TYSON, J. E., KHOJANDI, M., HUTH, J., and ANDRAESSEN, B.: The Influence of Prolactin Secretion on Human Lactation
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, Nr. 5, 764 f., 1975

69) UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde
W. de Gruyter Verlag Berlin, New York, 1972

70) VARGA, L., RADIELOVIC, P.: Postpartale Laktationshemmung durch 2-Br- α -Ergocryptin
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 882 f., 1974

71) VORHERR, H.: The Breast
Academic Press New York, San Francisco, London, 1974

72) WALTER, E.: Biomathematik für Mediziner
B.G. Teubner Verlag Stuttgart, 1975

73) v. WERDER, K.: Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen
Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1975

74) WOSSIDLO, H.:Vergleichende Untersuchung zur medikamentösen Laktationshemmung der Präparate: ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4000 im Hinblick auf den postpartalen Blutungsbeginn
Dissertation an der Freien Universität Berlin, 1974

75) FAUVET, E.: Die Theorie der Laktation
Arch. Gynäk. 178, S. 104, 1950

76) TURKINGTON, R.W., HILL, R.L.: Lactose Synthetase: Progesterone Inhibition of the Induction of α -Lactalbumin
Science 163, 1458 f., 1969

77) NICOLL, C.S., BERN, H.A.: Lactogenic Hormones
Ed. GEW Wolstenholme and J. Knight, Edinburgh and London, S. 299, 1972

78) HUNTER, W.M., and GREENWOOD, F.C.: Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity.
Nature (London), 194, S. 495, 1962

79) NOKIN, J., VEKEMANS,M., L'HERMITE,M., ROBYN, C.:
Circadian Periodicity of Serum Prolactin
Concentration in Man
Brit. Med. Journal, 3, 561f., 1972

80) BOYAR,R.M., FINKELSTEIN,J.W., KAPEN,S., HELLMAN,L.:
Twenty-Four Hour Prolactin Secretory
Patterns during Pregnancy
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, 1117f., 1975

Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. Nevinny-Stickel danke ich für die Überlassung des Themas, für die Bereitschaft bei der Beantragung des Graduiertenstipendiums und die Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. M. Schmidt-Gollwitzer bin ich im besonderen Maße dankbar für die große Hilfsbereitschaft und die wertvollen Anregungen, wodurch diese Arbeit wesentlich gefördert wurde.

Dank sage ich auch den Assistentinnen des Hormonlabors der Universitätsfrauenklinik Charlottenburg für die Hilfsbereitschaft bei der technischen Bewältigung der Arbeit.

Lebenslauf

Name:	Eckhard Michel
geboren:	11.07.1943 in Stettin
Schule:	1950 - 1955 Grundschule in Berlin 1955 - 1962 Oberschule wissenschaftlichen Zweiges in Berlin (Primareife)
Berufsausbildung:	1962 - 1964 Chemieschule Dr. Lüders in Berlin 1964 - 1965 Tätigkeit als Chemotechniker (Fa. Degussa, Hessen)
2. Bildungsweg:	1966 Hochschulreife beim Senator für Schulwesen in Berlin
Studium:	1966 - 1973 Studium der Human-Medizin an der Freien Universität Berlin 1973 medizinisches Staatsexamen 1973 - 1975 Medizinalassistentenzeit in Berlin und Kassel 1975 Approbation als Arzt
Promotion:	1975 - 1976 Stipendium der Graduiertenförderung
Berufsweiterbildung:	ab August 1976 Assistenzarzt am städtischen Krankenhaus Spandau.